

Ребенкова М. С.^{1,2}, Гомбожапова А. Э.^{1,2}, Роговская Ю. В.^{1,2},
Рябов В. В.^{1,2,3}, Кжышковска Ю. Г.^{2,4}, Ким Б. Е.², Прохорова Ю. А.³

¹ – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а,

² – ФГАОУ высшего образования «Национальный исследовательский
Томский государственный университет», 634050, Томск, пр. Ленина, д. 36,

³ – ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2,

⁴ – «Гейдельбергский университет им. Рупрехта и Карла», 68167, Германия, Мангейм, ул. Теодор-Кутцер-Уфер 1, д. 3

ДИНАМИКА CD68+ И STABILIN-1+ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Ключевые слова: макрофаги, инфаркт миокарда, микроглия, stabilin-1, CD68

Ссылка для цитирования: Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В.,
Рябов В. В., Кжышковска Ю. Г., Ким Б. Е., Прохорова Ю. А. Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной
инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда. Кардиология. 2019;59(4S):44–50

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение временной динамики макрофагальной инфильтрации (CD68+ и stabilin-1+) в головном мозге пациентов, умерших от ИМ 1 типа. *Материалы и методы.* В исследование включен 31 пациент с фатальным ИМ 1 типа. Контрольную группу составили 10 человек в возрасте от 18 до 40 лет, погибших от травм, несовместимых с жизнью. Сформированы 2 группы пациентов: группа 1 (n=19) – умершие в течение первых 3-х суток, группа 2 (n=12) – умершие на 4–28-е сутки ИМ. Макрофагальную инфильтрацию в срезах головного мозга оценивали с помощью иммуногистохимического исследования. Для иммунофенотипирования макрофагов использовали антитела к общему маркеру макрофагов CD68 и маркеру M2 макрофагов stabilin-1. *Результаты.* Количество CD68+ макрофагов в головном мозге в группе 1 было значительно выше, чем в группе контроля. В группе 2 интенсивность инфильтрации CD68+ клетками была ниже, чем в группе 1, но выше, чем в группе контроля. В головном мозге здоровых людей и пациентов, умерших от ИМ, присутствовали в небольшом количестве stabilin-1+ макрофаги. Статистически значимых различий между исследованными группами не выявлено. Корреляционный анализ показал наличие прямой связи между количеством CD68+ макрофагов в инфарктной, периферической и неинфарктной зонах миокарда и в головном мозге у пациентов с ИМ. Корреляций между количеством CD68+, stabilin-1+ клеток и наличием СД, перенесенных ранее инсультов и инфарктов, предшествующей инфаркту стенокардии не выявлено. *Заключение.* Количество CD68+ макрофагов в головном мозге значительно увеличивалось в течение первых трех суток ИМ. Количество stabilin-1+ M2 макрофагов в головном мозге значимо не изменялось и не отличалось от контрольных значений. Выявлена связь между количеством CD68+ макрофагов в головном мозге и миокарде.

Rebenkova M. S.^{1,2}, Gombozhapova A. E.^{1,2}, Rogovskaya Yu. V.^{1,2},
Ryabov V. V.^{1,2,3}, Kzhyshkowska Yu. G.^{2,4}, Kim B. E.², Prohorova Yu. A.³

¹ – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science,
Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

² – National Research Tomsk State University, 36 Lenin Avenue, Tomsk 634050,

³ – Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt 2, Tomsk 634050,

⁴ – University of Heidelberg, Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1, 3, Germany 68167

DYNAMICS OF BRAIN CD68+ AND STABILIN-1+ MACROPHAGE INFILTRATION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: macrophages, myocardial infarction, microglia, stabilin-1, CD68

For citation: Rebenkova M. S., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V., Kzhyshkowska Yu. G., Kim B. E., Prohorova Yu. A.
Dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+ macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. Kardiologiya. 2019;59(4S):44–50

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the temporal dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+ macrophage infiltration in patients with fatal myocardial infarction (MI) type 1. *Materials and Methods.* The study included 31 patients with fatal MI type I. The control group comprised 10 patients of 18–40 age group who died from injuries incompatible with life. Patients with MI were divided into two groups. Group 1 comprised patients who died during the first 72 hours of MI; group 2 comprised patients who died on days 4–28. Macrophage infiltration in the brain was assessed by immunohistochemical analysis. We used CD68 as a marker for the cells of the macrophage lineage and stabilin-1 as

an M2-like macrophage biomarker. *Results.* In group 1 the number of brain CD68+ macrophages was significantly higher than in the control group. In group 2 the intensity of brain CD68+ cells infiltration was lower than in group 1 and higher than in the control group. There was a small amount of stabilin-1+ macrophages in the brain of healthy people, as well as of patients who died from MI. There were no significant differences in the number of stabilin-1+ cells between group 1 and group 2. Correlation analysis revealed the presence of positive correlation between the number of CD68+ macrophages in the infarct, peri-infarct, and non-infarct areas of the myocardium and the number of CD68+ macrophages in the brain in patients with MI. There were not correlations between the number of CD68+ and stabilin-1+ cells and the presence of diabetes mellitus, history of stroke, history of MI, and pre-infarction angina. *Conclusion.* The number of brain CD68+ macrophages significantly increased during the first three days of MI. The number of brain stabilin-1+ macrophages did not increase and did not differ from the control values. We observed a positive correlation between the number of CD68+ macrophages in the brain and myocardium.

Information about the corresponding author:

Rebenkova M.S., e-mail: mariambf@mail.ru

Введение

Последние исследования показывают значительный вклад нейровоспаления в развитие психических и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, деменции и многих других [1–6]. При тяжелых соматических заболеваниях нередко развиваются различные психические расстройства: астенические, невротоподобные состояния, депрессии, психозы. Существует большое количество клинических исследований частоты соматогенного делирия в послеоперационном периоде, при инсульте, а также в остром периоде ИМ [7–12]. Среди больных ИБС в 2 раза чаще, чем в общей популяции, встречаются депрессивные расстройства, наличие которых негативно влияет на прогноз [13]. Психоэмоциональные расстройства диагностируют у 30–80% больных ИМ [14]. Одним из значимых факторов, влияющих на частоту летальных исходов, является развитие соматогенного делирия в раннем постинфарктном периоде [14, 15]. Однако патогенез развития данного осложнения [16], как и других психических расстройств, ассоциированных с соматическими заболеваниями, до сих пор не изучен. Существует гипотеза, что наличие нейровоспаления у больных СН увеличивает риск развития болезни Альцгеймера [17]. Наша концепция заключается в том, что нейровоспаление является одним из наиболее значимых патогенетических механизмов развития психических расстройств при соматических заболеваниях. В данной работе была предпринята попытка установить наличие и закономерности развития нейровоспаления на модели ИМ.

Основным звеном нейровоспалительных реакций является микроглия, представляющая собой резидентные макрофаги [18–20]. В физиологических условиях микроглия находится в функционально покоящемся состоянии (M0), выполняя функцию поддержания гомеостаза и фагоцитоза апоптотических клеток [21]. Активация микроглии в зависимости от микроокружения приводит к появлению провоспалительных M1 либо противовоспалительных M2 макрофагов [22]. Соотношение классически (M1) и альтернативно (M2) активированных микроглиальных клеток влияет на прогрессирование заболеваний центральной нервной системы. Классическая активация микроглии (M1) приводит к развитию нейровоспалительного ответа и опосредует

неблагоприятные влияния на нейроны, тогда как альтернативная активация (M2) играет решающую роль в защите и репарации тканей [23]. Кроме того, микроглия может приобретать промежуточные фенотипы, характеризующиеся экспрессией различных M1 и M2 маркеров [24], что указывает на способность микроглиальных клеток трансформироваться при помощи цитокинов и других биологически активных веществ.

Поляризация микроглии в M1 (провоспалительный/классически активированный/нейротоксический) фенотип осуществляется при воздействии интерлейкинов (ИЛ) IL-1 β , IL-17A, интерферона γ , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), липополисахаридов (LPS) и толл-подобных рецепторов 4 (TLR-4). Глюкокортикоиды, IL-4, IL-10, IL-13, IL-25, трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и костный морфогенетический белок 7 (BMP-7) приводят к поляризации микроглии в M2 (противовоспалительный/альтернативно активированный) фенотип, характеризующийся выделением противовоспалительных цитокинов и факторов роста, защищающих нейроны от повреждения [23, 25–27].

Одним из наиболее интересных и активно изучаемых в последнее время маркеров M2 фенотипа является stabilin-1. Сканвенджер-рецептор stabilin-1 представляет собой трансмембранный белок с небольшим цитоплазматическим доменом на C-конце, единым трансмембранным доменом и большой внеклеточной частью. Stabilin-1 рецептор участвует в захвате цитокинов, ростовых факторов, модифицированных липопротеидов, фагоцитозе апоптотических телец, компонентов экстрацеллюлярного матрикса без индуцирования провоспалительных реакций [28, 29]. В ряде работ было показано, что stabilin-1 обладает противовоспалительной активностью и препятствует развитию фиброза при хроническом воспалении [29, 30]. Литературные данные свидетельствуют о том, что stabilin-1-позитивные макрофаги играют неоднозначную роль в патогенезе и прогрессировании различных заболеваний. Однако исследования роли stabilin-1 в развитии нейровоспаления единичны.

Цель настоящей работы – изучить временную динамику макрофагальной инфильтрации (CD68+ и stabilin-1+) в головном мозге пациентов, умерших от ИМ 1 типа.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Патологоанатомическое вскрытие проводилось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №354н от 6 июня 2013 года. В настоящей работе подписание информированного согласия пациента не представлялось возможным, что не исключает возможности проведения исследования согласно Хельсинкской декларации («информированное согласие», пункт 32).

Материалом для настоящей работы послужили фрагменты головного мозга из подкорковых ядер, взятые во время аутопсии пациентов (n=31), умерших от ИМ 1 типа и фрагменты головного мозга здоровых людей, умерших от несовместимой с жизнью травмы.

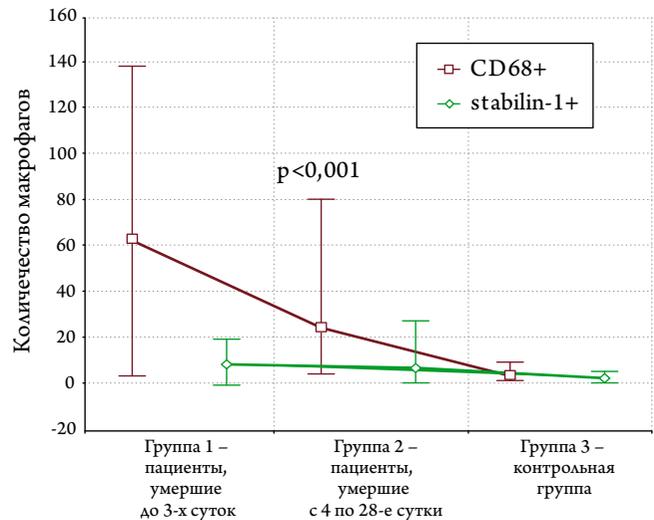
Критериями исключения являлись наличие диагностированных при жизни нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз) и психических (шизофрения, эпилепсия, депрессия и др.) заболеваний, а также диагностированных при жизни или во время патологоанатомического исследования инфекционных болезней и осложнений, онкологических заболеваний, клапанных пороков, требующих хирургического лечения, инсультов, давность которых менее 6 месяцев, смерть, которая не была обусловлена ИМ 1 типа.

Аутопсия умерших от ИМ 1 типа и от несовместимой с жизнью травмы проводилась в течение 24 часов после смерти, материал фиксировался в 10% забуференном формалине в течение суток, после чего следовала стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES. Материал хранился в архиве от 1 года до 5 лет в виде парафиновых блоков. Парафиновые срезы мозга изготовлены при помощи ротационного микротомы Thermo Scientific HM355S, нанесены на стекла с L-полилизинным покрытием.

Макрофагальную инфильтрацию оценивали с помощью иммуногистохимического исследования. Для иммунофенотипирования макрофагов были использованы мышинные моноклональные антитела к общему маркеру макрофагов CD68 (Cell Marque, 168M-95) и кроличьи поликлональные антитела к маркеру M2 макрофагов stabilin-1 (некоммерческие антитела). Для визуализации исследованных маркеров применялась система HRP-DAV. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по стандартному протоколу. Подсчет CD68+ и stabilin-1+ макрофагов в головном мозге и контрольных образцах производился при оптическом увеличении x400 в 20 случайных полях зрения на микроскопе Axio Imager M2, Zeiss в светлом поле.

В зависимости от временных особенностей клинического течения ИМ, развития иммунного ответа сформировано две группы. В первую группу вошли пациенты, умершие в течение первых 3-х суток от начала заболевания (n=19).

Рисунок 1. Количество CD68+ и stabilin-1 макрофагов в головном мозге в 20 полях зрения при 400-кратном увеличении в разные сроки инфаркта миокарда



Медиана; Whisker: минимальное и максимальное значение выборки.

Таблица 1. Краткие клиничко-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Все пациенты	Группа 1	Группа 2
Все пациенты	31	19 (61%)	12 (39%)
Возраст, лет	73±10	72±10	74±10
Мужской пол	13 (42%)	7 (37%)	6 (50%)
Факторы риска ИБС			
Сахарный диабет	8 (26%)	4 (21%)	4 (33%)
Гипертоническая болезнь	29 (94%)	18 (95%)	11 (92%)
Анамнез			
ОНМК	5 (16%)	3 (16%)	2 (17%)
Перенесенный ИМ	17 (55%)	8 (42%)	9 (75%)
ХСН	6 (19%)	2 (11%)	4 (33%)
Предшествующая ИМ стенокардия	15 (48%)	7 (37%)	8 (67%)
Локализация ИМ			
Передний ИМ	10 (32%)	9 (47%)	1 (8%)
Задний ИМ	9 (29%)	4 (21%)	5 (42%)
Циркулярный ИМ	12 (39%)	6 (31%)	6 (50%)
Осложнения ИМ			
ОСН при поступлении	22 (71%)	15 (79%)	7 (58%)
Острая аневризма ЛЖ	10 (32%)	5 (26%)	5 (42%)
Психоз	5 (16%)	1 (5%)	4 (33%)
Причина смерти			
Истинный кардиогенный шок	25 (87%)	14 (74%)	11 (92%)
Разрыв миокарда	4 (13%)	4 (21%)	0
Аритмический шок (ФЖ)	2 (6%)	1 (5%)	1 (8%)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая СН, ФЖ – фибрилляция желудочков. Данные представлены в количественном и процентном выражении или в виде M±SD.

Как известно, в первые трое суток от начала ИМ происходит активация провоспалительных моноцитов/макрофагов. Также в первые трое суток в инфарцированном миокарде регистрируются ишемическое повреждение и некроз мышечных волокон, а клиническая картина заболевания характеризуется выраженными нарушениями гемодинамики. Начиная с 4-х суток активизируются противовоспалительные моноциты/макрофаги, происходит активная резорбция некротических масс макрофагами, которые в дальнейшем принимают активное участие в формировании грануляционной ткани, поэтому во вторую группу вошли пациенты, умершие на 4–28-е сутки (n=12). В качестве контроля (группа 3) использованы фрагменты головного мозга здоровых людей 18–40 лет, умерших от несовместимой с жизнью травмы (n=10).

Обработка данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Применялись методы описательной статистики: выборка не соответствует нормальному распределению. Сравнение между группами проводилось при помощи теста Краскела-Уоллиса и медианного теста [данные представлены в виде медианы (Q25; Q75)], корреляционный анализ по Спирмену. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 73 ± 10 года. Причиной смерти большинства пациентов являлся истинный кардиогенный шок.

Краткие клиничко-anamnestические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Иммуногистохимическое исследование показало, что в головном мозге здоровых людей (группа 3) присутствовали как CD68+ [4,00 (2,0; 6,0)], так и stabilin 1+ [3,0 (1,0; 5,0)] макрофаги, при этом количество CD68+ и stabilin-1+ макрофагов было небольшим и практически одинаковым (рис. 1).

У пациентов, умерших в течение первых 3-х суток ИМ (группа 1), количество CD68+ макрофагов в головном мозге по сравнению со значениями в контрольной группе было выше [63,0 (20,0; 90,0) и 4,00 (2,0; 6,0)] более чем в 15 раз. При этом количество stabilin 1+ макрофагов значимо не различалось [9,0 (5,0; 12,0) и 3,0 (1,0; 5,0)] (рис. 2).

У пациентов, умерших на 4–28-е сутки ИМ (группа 2), интенсивность инфильтрации ткани головного мозга CD68+ макрофагами была ниже [25,0 (14,0; 42,5)], чем в группе 1. Однако их количество было бóльшим, чем в группе контроля. Количество stabilin-1+ макрофагов [7,50 (4,0; 15,5)] не отличалось от показателей группы контроля.

Ранее нами изучалась экспрессия маркера stabilin-1 в миокарде человека в инфарктной, пери- и неинфарктной зонах на разных сроках ИМ. Полученные данные опубликованы в статье «Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

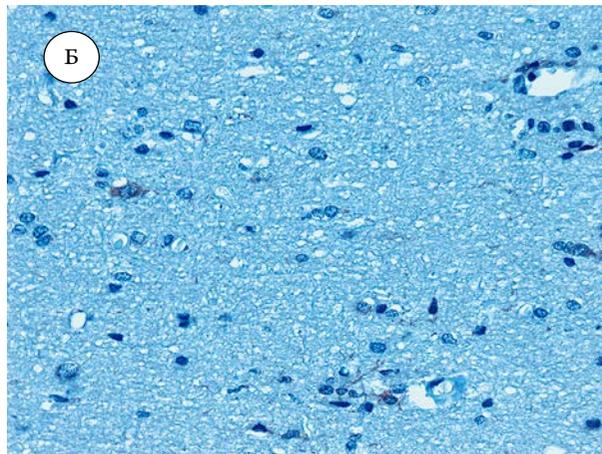
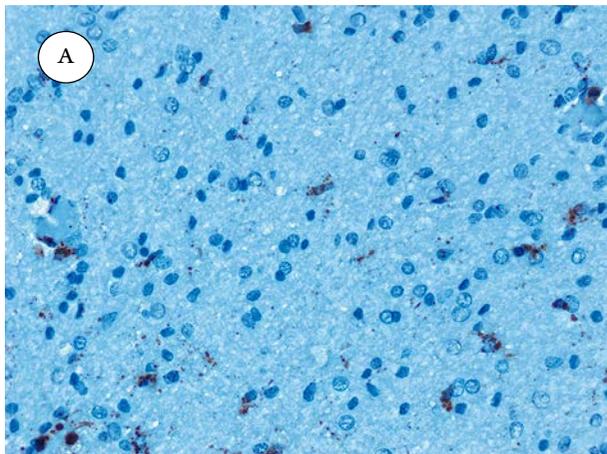
1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

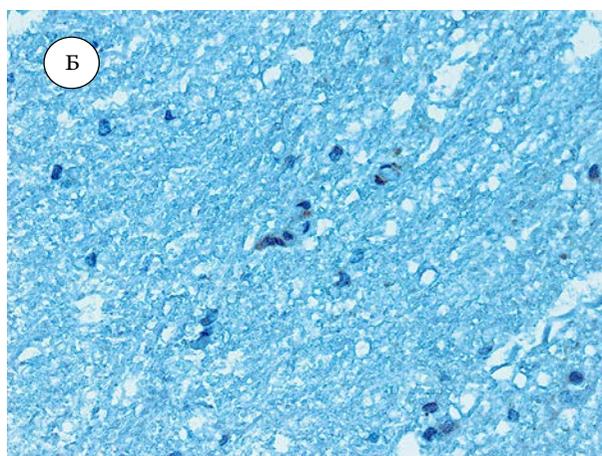
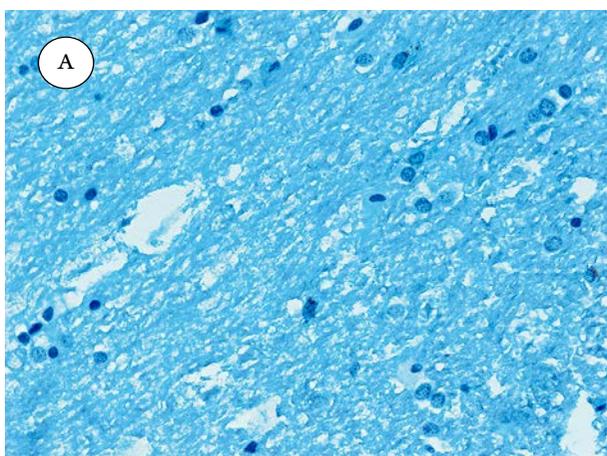
3 - Udelson.JF. Et d., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Рисунок 2. CD68+ (А) и stabilin-1+ (Б) макрофаги в головном мозге у пациента с инфарктом миокарда давностью 2-е суток и в группе контроля. Иммуногистохимическое исследование, 400-кратное увеличение



1. Пациент с инфарктом миокарда давностью 2-е суток.



2. Группа контроля.

experiment to clinic», *Immunobiology*. 2018 Apr–May; 223 (4-5): 413–421. [31].

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь между количеством CD68+ клеток в миокарде в зоне инфаркта ($R=0,34$, $p<0,05$), перинфарктной ($R=0,35$, $p<0,05$) и неинфарктной ($R=0,44$, $p<0,05$) зонах и количеством соответствующих клеток в головном мозге. Обнаружены прямая корреляция между количеством CD68+ макрофагов в неинфарктной зоне миокарда и stabilin-1+ клеток в головном мозге ($R=0,33$, $p>0,05$) и обратная корреляция между количеством stabilin-1+ клеток в неинфарктной зоне миокарда и количеством CD68+ клеток в головном мозге ($R= -0,44$, $p>0,05$). Зависимости между количеством лейкоцитов и моноцитов периферической крови и выраженностью макрофагальной инфильтрации головного мозга выявлено не было. Связи между выраженностью CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге и наличием СД, перенесенными ранее инсультами и инфарктами, предшествующей инфаркту стенокардией не выявлено.

Обсуждение

Известные на сегодняшний день молекулярные биомаркеры макрофагов демонстрируют широкие диагностиче-

ские возможности. Одним из перспективных маркеров M2 макрофагов является stabilin-1 [30]. Известно, что рецептор stabilin-1 регулирует миграцию Т- и В-лимфоцитов и гранулоцитов. Stabilin-1+ макрофаги способны подавлять воспаление *in vivo*, обладают протективным эффектом [28, 32]. Экспрессия stabilin-1 обнаружена на макрофагах при аутоиммунных заболеваниях, атеросклерозе, опухоли-ассоциированных макрофагах [33–37]. Однако исследования, посвященные роли рецептора stabilin-1 при поражениях центральной нервной системы, немногочисленны. Исследования процессов, происходящих в головном мозге при ИМ, также весьма малочисленны и носят экспериментальный характер.

Ранее нами было выявлено значительное увеличение количества CD68+ макрофагов с 1-х суток и количества stabilin-1+ макрофагов в миокарде с 4-х суток заболевания. Полученные данные свидетельствовали о развитии воспаления не только в зоне инфаркта, но и в отдаленных от инфаркта участках миокарда [31]. Эти результаты позволили продолжить дальнейшие исследования, посвященные stabilin-1.

Нами была сформулирована гипотеза о развитии нейровоспаления при ИМ с участием CD68+ и stabilin-1+ макрофагов. Определение количества CD68+ и stabilin-1+ макрофагов в головном мозге здоровых лиц предостави-

ло возможность оценить выраженность макрофагальной инфильтрации головного мозга в разные сроки ИМ относительно контрольных значений. Наше исследование показало наличие нейровоспаления в головном мозге человека при ИМ, продемонстрировало различия в выраженности CD68+ макрофагальной инфильтрации в зависимости от сроков ИМ. Интересен тот факт, что общее количество макрофагов в головном мозге при ИМ по сравнению с контрольными значениями было значительно выше в первые трое суток ИМ. В период с 4 по 28-е сутки количество CD68+ клеток уменьшалось, но не достигало контрольных значений.

Развитие нейровоспаления с увеличением количества CD68+ клеток в головном мозге при ИМ у человека сходно с продемонстрированной методом позитронно-эмиссионной томографии воспалительной реакцией в головном мозге у мышей при экспериментальном ИМ и у трех пациентов, перенесших ИМ [38].

Количество stabilin-1+ макрофагов в головном мозге при ИМ не отличалось от контрольных значений. Не выявлено влияния таких неблагоприятных факторов, как гипертоническая болезнь, СД, ХСН, инфаркты и инсульты в анамнезе на количество stabilin-1+ макрофагов в головном мозге. По-видимому, stabilin-1+ фенотип клеток микроглии характеризуется высокой стабильностью. Результаты исследования stabilin-1 при нейродегенеративных заболеваниях отличаются от данных, полученных нами при ИМ. Так, при болезни Альцгеймера показано увеличение концентрации антител к stabilin-1 в сыворотке крови, что позволяет предполагать гипозэкспрессию данного рецептора на глиальных макрофагах [39]. Это может свидетельствовать о разных путях активации микроглии при ИМ и нейродегенеративных заболеваниях. Вероятно, участвующие в подавлении нейровоспаления при ИМ, M2 макрофаги имеют другой фенотип. Для подтверждения этого предположения требуется проведение дальнейших исследований субпопуляционного состава макрофагов головного мозга.

Нами выявлена прямая связь между количеством CD68+ макрофагов в инфарктной, перинфарктной и неинфарктной зонах и количеством CD68+ клеток в головном

мозге. Количество CD68+ макрофагов в головном мозге отрицательно коррелировало с количеством stabilin-1+ макрофагов в неинфарктной зоне миокарда. В свою очередь, количество stabilin-1+ клеток в головном мозге было обратно пропорциональным количеству CD68+ макрофагов в неинфарктной зоне миокарда. Выявленные корреляции свидетельствуют о наличии прямой связи между выраженностью воспаления в неинфарктированном миокарде и воспалительной реакции в головном мозге у пациентов с ИМ.

Из вышеизложенного следует, что воспалительный ответ при ИМ носит не локальный характер. Изучение вклада различных фенотипов глиальных макрофагов в развитие нейровоспаления при ИМ является перспективным направлением, позволяющим определить механизмы развития такого грозного осложнения, как соматогенный делирий.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что количество CD68+ макрофагов в головном мозге значительно увеличивается в течение первых трех суток ИМ. В то же время количество stabilin-1-позитивных M2 макрофагов в головном мозге пациентов, умерших от ИМ, значимо не отличается от контрольных значений и не меняется на протяжении всего периода течения ИМ. Выявлена связь между количеством CD68+ макрофагов в головном мозге и миокарде пациентов, умерших от ИМ 1 типа. Взаимосвязей между количеством CD68+, stabilin-1+ макрофагов в головном мозге и наличием коморбидной патологии не выявлено. Полученные данные могут быть использованы для поиска новых молекулярных диагностических и терапевтических мишеней при разработке методов иммунобиотерапии, способствующих предотвращению нейровоспаления и обусловленных им осложнений при ИМ.

Исследование проведено при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-04-01268/16).

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- González H, Elgueta D, Montoya A, Pacheco R. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;274(1–2):1–13. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.012
- Wu Z, Nakanishi H. Old and new inflammation and infection hypotheses of Alzheimer's disease: focus on Microglia-aging for chronic neuroinflammation. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2017;150(3):141–7. DOI: 10.1254/fpj.150.141
- Fu W, Vukojevic V, Patel A, Soudy R, MacTavish D, Westaway D et al. Role of microglial amylin receptors in mediating beta amyloid (A β) – induced inflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1):199. DOI: 10.1186/s12974-017-0972-9
- Kaur K, Gill JS, Bansal PK, Deshmukh R. Neuroinflammation – A major cause for striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;381:308–14. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.3251
- Mathys ZK, White AR. Copper and Alzheimer's Disease. *Advances in Neurobiology*. 2017;18:199–216. DOI: 10.1007/978-3-319-60189-2_10
- Gallart-Palau X, Serra A, Lee BST, Guo X, Sze SK. Brain ureido degenerative protein modifications are associated with neuroinflammation and proteinopathy in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1):175. DOI: 10.1186/s12974-017-0946-y

7. Nguyen Q, Uminski K, Hiebert BM, Tangri N, Arora RC. Midterm outcomes after postoperative delirium on cognition and mood in patients after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(2):660-667.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.131
8. Kobayashi K, Imagama S, Ando K, Ishiguro N, Yamashita M, Eguchi Y et al. Risk Factors for Delirium After Spine Surgery in Extremely Elderly Patients Aged 80 Years or Older and Review of the Literature: Japan Association of Spine Surgeons with Ambition Multicenter Study. *Global Spine Journal*. 2017;7(6):560-6. DOI: 10.1177/2192568217700115
9. Punjasawadwong Y, Chau-in W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-on P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;15(5):CD011283. DOI: 10.1002/14651858.CD011283.pub2
10. Veeranki SPK, Hayn D, Kramer D, Jauk S, Schreier G. Effect of Nursing Assessment on Predictive Delirium Models in Hospitalised Patients. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2018;248:124-31. PMID: 29726428
11. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *La Presse Médicale*. 2018;47 (4):e53-64. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.012
12. Saxena S, Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *La Presse Médicale*. 2018;47(4):e73-81. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.011
13. Nonka T.G., Repin A.N., Sergienko T.N. The effect of mood disorders on the course of coronary heart disease: a modern model of pathogenesis of depression, pathophysiological and behavioral patterns. *CardioSomatika*. 2014;5 (3-4):5-8. [Russian: Нонка Т.Г., Репин А.Н., Сергиенко Т.Н. Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы. *Кардиосоматика*. 2014;5(3-4):5-8]
14. Maksimov A.I. Delirium in the acute period of Q-myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011;26, (1-1):58-63. [Russian: Максимов А.И. Делирий в остром периоде Q-инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(1-1):58-63]
15. Abdullah A, Eigbire G, Salama A, Wahab A, Awadalla M, Hoefen R et al. Impact of delirium on patients hospitalized for myocardial infarction: A propensity score analysis of the National Inpatient Sample. *Clinical Cardiology*. 2018;41(7):910-5. DOI: 10.1002/clc.22972
16. Maldonado JR. Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005
17. Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(5):561-71. DOI: 10.1007/s10741-015-9488-5
18. Block ML, Hong J-S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Progress in Neurobiology*. 2005;76 (2) :77-98. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.004
19. Kaur C, Rathnasamy G, Ling E-A. Biology of Microglia in the Developing Brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2017;76 (9):736-53. DOI: 10.1093/jnen/nlx056
20. Sepiashvili R. I. Immune system of the brain and spinal fluid. *Allergology and Immunology*. 2013;14(4):241-53. [Russian: Сепиашвили Р.И. Иммунная система мозга и спинномозговой жидкости. *Аллергология и иммунология*. 2013;14(4):241-53]
21. Prinz M, Tay TL, Wolf Y, Jung S. Microglia: unique and common features with other tissue macrophages. *Acta Neuropathologica*. 2014;128 (3):319-31. DOI: 10.1007/s00401-014-1267-1
22. Sackmann V, Ansell A, Sackmann C, Lund H, Harris RA, Hallbeck M et al. Anti-inflammatory (M2) macrophage media reduce transmission of oligomeric amyloid beta in differentiated SH-SY5Y cells. *Neurobiology of Aging*. 2017;60:173-82. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.022
23. Jha MK, Lee W-H, Suk K. Functional polarization of neuroglia: Implications in neuroinflammation and neurological disorders. *Biochemical Pharmacology*. 2016;103:1-16. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.11.003
24. Lampron A, ElAli A, Rivest S. Innate Immunity in the CNS: Redefining the Relationship between the CNS and Its Environment. *Neuron*. 2013;78 (2):214-32. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.04.005
25. Xiong X-Y, Liu L, Yang Q-W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in Neurobiology*. 2016;142:23-44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001
26. Walker DG, Lue L-F. Immune phenotypes of microglia in human neurodegenerative disease: challenges to detecting microglial polarization in human brains. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015;7(1):56. DOI: 10.1186/s13195-015-0139-9
27. Prinz M, Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014;15(5):300-12. DOI: 10.1038/nrn3722
28. Kzhyshkowska J. Multifunctional Receptor Stabilin-1 in Homeostasis and Disease. *The Scientific World JOURNAL*. 2010;10:2039-53. DOI: 10.1100/tsw.2010.189
29. Palani S, Elima K, Ekholm E, Jalkanen S, Salmi M. Monocyte Stabilin-1 Suppresses the Activation of Th1 Lymphocytes. *The Journal of Immunology*. 2016;196(1):115-23. DOI: 10.4049/jimmunol.1500257
30. Rantakari P, Patten DA, Valtonen J, Karikoski M, Gerke H, Dawes H et al. Stabilin-1 expression defines a subset of macrophages that mediate tissue homeostasis and prevent fibrosis in chronic liver injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(33):9298-303. DOI: 10.1073/pnas.1604780113
31. Ryabov V, Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Kzhyshkowska J, Rebenkova M, Karpov R. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology*. 2018;223(4-5):413-421. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.006
32. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008
33. Kzhyshkowska J, Gudima A, Moganti K, Gratchev A, Orekhov A. Perspectives for Monocyte/Macrophage-Based Diagnostics of Chronic Inflammation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016;43(2):66-77. DOI: 10.1159/000444943
34. David C, Nance JP, Hubbard J, Hsu M, Binder D, Wilson EH. Stabilin-1 expression in tumor associated macrophages. *Brain Research*. 2012;1481:71-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.048
35. Bostrom MM, Irjala H, Mirtti T, Taimen P, Kauko T, Ålgars A et al. Tumor-Associated Macrophages Provide Significant Prognostic Information in Urothelial Bladder Cancer. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0133552. DOI: 10.1371/journal.pone.0133552
36. Karikoski M, Marttila-Ichihara F, Elima K, Rantakari P, Hollmen M, Kelkka T et al. Clever-1/Stabilin-1 Controls Cancer Growth and Metastasis. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(24):6452-64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1236
37. Gratchev A, Ovsy I, Manousaridis I, Riabov V, Orekhov A, Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(33):5859-64. PMID: 23438959
38. Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, Bankstahl JP, Berding G, Ross TL et al. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(3):263-75. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.024
39. Giil LM, Vedeler CA, Kristoffersen EK, Nordrehaug JE, Heidecke H, Dechend R et al. Antibodies to Signaling Molecules and Receptors in Alzheimer's Disease are Associated with Psychomotor Slowing, Depression, and Poor Visuospatial Function. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;59(3):929-39. DOI: 10.3233/JAD-170245

Статья поступила 14.07.18 (Received 14.07.18)