<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69>

УДК 616.127-005.8:616.61-003.2

Особенности макрофагальной инфильтрации почек у пациентов с инфарктом миокарда

М.А. Керчева^{1, 2}, В.В. Рябов^{1, 2}, М.С. Ребенкова², Б. Ким², А.Н. Рябцева¹,
А.А. Колмаков¹, А.Э. Гомбожапова^{1, 2}, Ю.Г. Кжышковска^{3, 4}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

⁴ Гейдельбергский университет, 68167, Гейдельберг, Германия

Аннотация

Цель: определить особенности фенотипического состава макрофагальной инфильтрации почек и его взаимосвязи с клинико-анамнестическими данными у пациентов, умерших в разные сроки после инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Анализировался материал (срезы почек), забранный у пациентов ($n = 30$), умерших от ИМ I типа. Макрофагальную инфильтрацию почек оценивали с помощью иммуногистохимического исследования с применением антител (CD68, CD80, CD163, CD206, стабиллин-1).

Результаты. Возраст включенных в исследование пациентов составил $74,8 \pm 9,8$ лет, в 87% случаев встречался ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST), уровень креатинина на момент госпитализации составлял $115,1 \pm 79$ мкмоль/л. Выявлена выраженная гетерогенность фенотипов клеток в ткани почек: количество CD163+ клеток составило 55 (32; 97), CD68+ 30 (23; 51), CD206+ 4 (2; 6), CD80+ 3 (2; 5), стабиллин-1+ 2 (1; 3). У пациентов с наступлением летального исхода до 3-х сут ИМ преобладали клетки CD163+ и CD68+ ($p < 0,05$). В случае наступления летального исхода после 3-х сут ИМ количество CD163+ клеток было максимальным, клеток CD68+ было меньше, однако их количество преобладало над количеством клеток с иными фенотипами ($p < 0,05$). Количество CD206+ клеток снижалось с 4-х сут ИМ от 6 (5; 8) до 2 (1; 2) подобно количеству CD80+ клеток – от 5 (3; 5) до 2 (1; 2) ($p < 0,05$). Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения имели корреляционные связи с количеством CD80+ и CD206+ клеток, тяжесть поражения коронарного русла – с количеством CD68+ и CD80+ клеток, развитие аневризмы ЛЖ – с количеством стабиллин-1+ и CD163+ клеток.

Заключение. Макрофагальная инфильтрация почек характеризуется выраженной гетерогенностью в зависимости от сроков смерти после ИМ. В ранние сроки ИМ преобладают CD163+ и CD68+ клетки, в поздние сроки – CD163+ клетки. Меняется число CD80+ и CD206+ клеток, снижаясь с 4-х сут ИМ. Наличие множественных корреляционных связей между количеством клеток макрофагального ряда в почках и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ актуализирует дальнейшее изучение данного направления.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, макрофаги, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ремоделирование сердца.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60005.
Для цитирования:	Керчева М.А., Рябов В.В., Ребенкова М.С., Ким Б., Рябцева А.Н., Колмаков А.А., Гомбожапова А.Э., Кжышковска Ю.Г. Особенности макрофагальной инфильтрации почек у пациентов с инфарктом миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69 .

Features of renal macrophage infiltration in patients with myocardial infarction

Maria A. Kercheva^{1, 2}, Vyacheslav V. Ryabov^{1, 2}, Maria S. Rebenkova²,
Boris Kim², Anastasia N. Ryabtseva¹, Aydar A. Kolmakov¹,
Alexandra E. Gombozhapova^{1, 2}, Julia G. Kzhyshkowska^{3, 4}

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University,
36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

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

Abstract

Purpose. To characterise phenotypic heterogeneity of renal macrophage infiltration and its relationships with clinical and medical history data in patients who died at different times after myocardial infarction (MI).

Material and Methods. We analyzed the material (kidney sections) collected from patients ($n = 30$) who died from type 1 MI. Renal macrophage infiltration was assessed by the immunohistochemistry method using antibodies to CD68, CD80, CD163, CD206, and stabilin-1.

Results. The study included patients with MI aged 74.8 ± 9.8 years. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) was diagnosed in 87% of patients; the creatinine level was $115.1 \pm 79 \mu\text{mol/L}$ at admission to hospital. The study showed a significant heterogeneity of macrophage phenotypes in renal tissue: the counts of CD163+, CD68+, CD206+, CD80+, and stabilin-1+ cells were 55 (27; 55), 30 (27; 56), 4 (2; 6), 3 (2; 5), and 2 (1; 3) per field of view, respectively. The CD163+ and CD68+ macrophages were predominant cell types in patients who died within three days after MI onset ($p < 0.05$). In case of fatal outcome that occurred after three days of MI, the count of CD163+ cells was the highest and exceeded the number of CD68+ cells, which, nevertheless, prevailed over other cell phenotypes ($p < 0.05$). Starting from day 4 of MI, the counts of CD206+ cells decreased from 6 (5; 8) to 2 (1; 2) similarly to a decrease in CD80+ count from 5 (3; 5) to 2 (1; 2) ($p < 0.05$). The rate of adverse cardiovascular complications and the severity of coronary lesions were associated with CD80+ and CD206+ cell counts; the development of left ventricular aneurysm was associated with the numbers of stabilin-1+ and CD163+ cells.

Conclusion. Renal macrophage infiltration was characterized by a pronounced cellular heterogeneity that depended on the timing of death after MI. The CD163+ and CD68+ cells predominated at the early stages of MI; the CD163+ cells were predominant at the later stages. The CD80+ and CD206+ cell counts changed quantitatively, decreasing from day 4 of MI. The presence of multiple correlation relationships between the cells of macrophage lineage in the kidneys and the development of adverse cardiovascular complications in patients with MI provides rationale for further studies.

Keywords:	myocardial infarction, macrophages, kidney failure, heart failure, cardiac remodeling.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was funded by RFBR to the research project No. 19-315-60005.
For citation:	Kercheva M.A., Ryabov V.V., Rebenkova M.S., Kim B., Ryabtseva A.N., Kolmakov A.A., Gombozhapova A.E., Kzhyshkowska J.G. Features of renal macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69 .

Введение

Наличие кардиоренального синдрома (КРС) осложняет течение постинфарктного периода в 40% случаев [1, 2] и служит барьером для улучшения прогноза и снижения смертности у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [3].

Известно, что развитие постинфарктного ремоделирования сердца связано с активацией системы врожденного иммунитета в ответ на острую ишемию миокарда и гибель кардиомиоцитов [4]. В ответ на повреждение миокарда запускается воспалительная реакция с привлечением клеток иммунной системы – моноцитов/макрофагов (мф) [5]. Поступившие в миокард с током крови моноциты поляризуются в мф с провоспалительным фенотипом (M1 типа), начинается фаза воспаления, которая с 3-х сут ИМ сменяется фазой регенерации, основными участниками которой являются мф с противовоспалительным фенотипом (M2 типа) [6, 7]. Существуют экспериментальные данные, указывающие на наличие кардиоренальных и ренокардиальных взаимоотношений, что проявляется изменением макрофагального состава почки в провоспалительном направлении в ответ на ишемию миокарда и поляризацию воспалительных мф сердца. При этом имеются данные об обратной связи, отражающие тот факт, что провоспалительная поляризация мф почки в ответ на ишемию миокарда и/или повреждение почки индуцирует или усугубляет провоспалительную реакцию мф сердца, нарушает контролируемое привлечение и скоординированный переход воспаления в заживление, что в конечном итоге приводит к затяжной воспалительной реакции, характеризующейся неблагоприятным прогнозом [7–9]. Однако данное утверждение не подкреплено результатами *in vivo* у человека и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: определение фенотипического состава макрофагальной инфильтрации почек и его взаимосвязи с клинико-анамнестическими данными у пациентов, умерших в разные сроки после ИМ.

Материал и методы

В нашей работе в качестве объекта исследования выступали фрагменты почек, полученные во время аутопсии у пациентов ($n = 30$), умерших от ИМ I типа в период с 2013 по 2014 гг. Критерии исключения: ИМ II–V типов, онкологические заболевания, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), клапанные пороки, требующие хирургического вмешательства. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 128 от 23.12.2014 г.). Патологоанатомическое вскрытие осуществлялось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2013 г. № 354н. Подписание информированного согласия пациентов не проводилось, что не противоречило правилам исследования согласно Хельсинкской декларации («Информированное согласие», пункт 32).

Аутопсия выполнялась в течение 24 ч после смерти пациента на базе патологоанатомического отделения. Забранный материал фиксировался в 10% забуференном формалине в течение суток, после чего проводилась стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES. Парафиновые блоки хранились в архиве в течение 6 лет. Затем из них с помощью ротационного микротомы Thermo Scientific HM355S были выполнены микротомные срезы почки с

последующим нанесением материала на стекла с L-полилизинным покрытием.

Макрофагальная инфильтрация почек была оценена с помощью иммуногистохимического исследования. С целью иммунофенотипирования мф использовали антитела к общему маркеру мф CD68, антитела к маркеру мф M1 типа CD80 и антитела к маркерам мф M2 типа – CD163, CD206, стабилин-1. Применялась система визуализации HRP-DAB (horseradishperoxidase-3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза-3, 3'-диаминобензидин). Подсчет мф в почке проводился в светлом поле двумя независимыми специалистами на микроскопе Axio Imager M2, Zeiss. Согласно срокам наступления летального исхода после ИМ пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — умершие в течение первых 3 сут от начала заболевания, 2-я группа — умершие в срок с 4-х по 21-е сут.

Обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета STATISTICA 12.0. Нормальность количественных данных проверялась по критерию Шапиро – Уилка. Возраст пациентов и уровень креатинина при поступлении в стационар описывались средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), остальные количественные показатели, не имевшие нормального распределения, — медианой (Me) и интерквартильным интервалом (Q_1 ; Q_3). Категориальные показатели описывались частотами и процентами. Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовался критерий Манна – Уитни, для сравнения категориальных признаков – χ^2 (критерий Пирсона) и точный критерий Фишера. Корреляционные связи между количеством клеток и клинико-анамнестическими данными выявлялись с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Проверка статистических гипотез проводилась по уровню значимости $p = 0,05$.

Результаты

Основные клинико-анамнестические данные пациентов представлены в таблице 1.

Результаты иммуногистохимического анализа макрофагальной инфильтрации почек у пациентов, умерших от ИМ, представлены на рисунке 1. Данные об изменении количества клеток в зависимости от сроков ИМ указаны в таблице 2.

Согласно полученным данным, в почках пациентов, умерших от ИМ, присутствовали как мф M2, так и мф M1 типа. При этом количество CD163+ и CD68+ клеток в раннюю фазу ИМ было значимо выше, чем клеток с иными фенотипами ($p = 0,0001$), наименьшим было количество стабилин-1+ клеток ($p = 0,001$). В позднюю фазу ИМ количество CD68+ клеток стало значимо меньше, чем CD163+ клеток ($p = 0,001$), однако оставалось выше, чем количество клеток с иными фенотипами, которые, в свою очередь, количественно друг от друга не отличались (см. табл. 2, рис. 1).

Количество CD206+ клеток ($p = 0,0001$) в почках, как и количество CD80+ клеток, снижалось относительно раннего периода ИМ к позднему периоду ($p = 0,001$) (см. табл. 2).

Основные корреляционные связи между количеством клеток макрофагального ряда в почках и клинико-анамнестическими данными представлены на рисунке 2.

Наиболее часто с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ ассоциировалось количество CD80+ и CD206+ клеток: низкий уровень CD206+ клеток в раннюю фазу ИМ был ассоциирован с высоким риском разрыва стенки ЛЖ.

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and medical history characteristics of patients enrolled in the study

Параметры Characteristics	Все пациенты All patients	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Количество пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	30 (100)	17 (57)	13 (43)
Возраст, лет Age, years	74,8 ± 9,8	73 ± 9,3	77 ± 10,1
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%)	12 (39)	7 (42)	5 (38)
ИМснСТ, <i>n</i> (%) STEMI, <i>n</i> (%)	26 (87)	16 (94)	10 (77)
Локализация инфаркта MI localization			
Передний ИМ, <i>n</i> (%) Anterior MI, <i>n</i> (%)	10 (33)	8 (47)	2 (15)
Задний ИМ, <i>n</i> (%) Posterior MI, <i>n</i> (%)	8 (27)	3 (18)	5 (38)
Циркулярный, <i>n</i> (%) Anterior-inferior MI, <i>n</i> (%)	12 (40)	6 (35)	6 (46)
Факторы риска ИБС Risk factors for CAD			
СД, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	9 (30)	4 (23)	5 (38)
ГБ, <i>n</i> (%) History of hypertension, <i>n</i> (%)	30 (100)	17 (100)	13 (100)
Ожирение, <i>n</i> (%) Obesity, <i>n</i> (%)	10 (33)	6 (35)	4 (31)
Дислипидемия, <i>n</i> (%) Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	8 (27%)	2 (12)	6 (46)*
Курение, <i>n</i> (%) Smoking history, <i>n</i> (%)	5 (17)	2 (12)	3 (23)
Наличие в анамнезе Medical history			
НРС, <i>n</i> (%) Arrhythmias, <i>n</i> (%)	5 (17)	0	5 (38)
Повторный ИМ, <i>n</i> (%) Recurrent MI, <i>n</i> (%)	16 (53)	7 (42)	9 (69)
ХСН, <i>n</i> (%) CHF, <i>n</i> (%)	15 (50)	6 (35)	9 (69)
ХОБЛ, <i>n</i> (%) COPD, <i>n</i> (%)	11 (37)	7 (42)	4 (31)
МКБ, <i>n</i> (%) Kidney stone disease, <i>n</i> (%)	4 (13)	1 (6)	3 (23)
ХБП на момент госпитализации, <i>n</i> (%) CKD at the time of hospitalization, <i>n</i> (%)	10 (33)	3 (18)	7 (54)*
Уровень креатинина на момент госпитализации, мкмоль/л Creatinine level at the time of hospitalization, μmol/L	115,1 ± 79	150 ± 80,5	155,4 ± 7 9
СКФ на момент госпитализации, мл/мин/1,73м ² Glomerular filtration rate at the time of hospitalization, mL/min/1.73 m ²	44 ± 26	48 ± 18	42 ± 30
Поражение коронарного русла, стенозы более 70% Angiography data, lesions > 70%			
Ствол ЛКА, <i>n</i> (%) Left main disease, <i>n</i> (%)	3 (10)	0	3 (23)
ПНА, <i>n</i> (%) LAD, <i>n</i> (%)	16 (53)	7 (42)	9 (69)
ОА, <i>n</i> (%) LCX, <i>n</i> (%)	14 (47)	6 (35)	8 (61)
ПКА, <i>n</i> (%) RCA, <i>n</i> (%)	13 (43)	8 (47)	5 (38)
Осложнения ИМ Complications following MI			
ОСН при поступлении (> I ФК), <i>n</i> (%) AHF at admission (> I FC), <i>n</i> (%)	22 (73)	15 (88)	7 (54)*
Аневризма ЛЖ, <i>n</i> (%) LV aneurysm, <i>n</i> (%)	7 (23)	4 (23)	3 (23)
Рецидив ИМ, <i>n</i> (%) Recurrent MI, <i>n</i> (%)	8 (27)	1 (6)	7 (54)*
Постинфарктная стенокардия, <i>n</i> (%) Postinfarction angina, <i>n</i> (%)	9 (30)	1 (6)	7 (54)*

Окончание табл. 1
End of table 1

Причина смерти Cause of death			
Кардиогенный шок, <i>n</i> (%) Cardiogenic shock, <i>n</i> (%)	25 (86)	12 (70)	13 (100)*
Разрыв миокарда, <i>n</i> (%) Cardiac rupture, <i>n</i> (%)	2 (7)	2 (28)	0
Аритмогенный шок (ФЖ), <i>n</i> (%) Arrhythmogenic shock (VF), <i>n</i> (%)	2 (7)	1 (6)	1 (8)

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Аббревиатуры: ИМсрST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, НРС – нарушение ритма сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, МКБ – мочекаменная болезнь, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОСН – острая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ЛЖ – левый желудочек, ФЖ – фибрилляция желудочков.

Note: * – statistically significant differences between groups.

Abbreviations: STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, MI – myocardial infarction, CAD – coronary artery disease, CHF – chronic heart failure, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CKD – chronic kidney disease, LAD – left anterior descending artery, LCX – left circumflex artery, RCA – right coronary artery, AHF – acute heart failure, FC – functional class, LV – left ventricular, VF – ventricular fibrillation.

Рис. 1. Структура фенотипического разнообразия макрофагальной инфильтрации почек у пациентов, умерших от инфаркта миокарда, в зависимости от сроков наступления фатального инфаркта миокарда: а – ранний период, б – отдаленный период)

Примечание: * – статистически значимое отличие относительно количества клеток CD163+, ** – относительно количества клеток CD68+, *** – относительно количества клеток CD206+, **** – относительно количества клеток CD80+.

Fig. 1. Phenotypic diversity of macrophage infiltration of the kidneys in patients with myocardial infarction and fatal outcome, depending on the timing of the infarction: a – early period, b – long-term period

Note: * – statistically significant difference relative to the number of CD163+ cells, ** – relative to the number of CD68+ cells, *** – relative to the number of CD206+ cells, **** – relative to the number of CD80+ cells.

Рис. 2. Корреляции между количеством клеток макрофагального ряда и клинико-анамнестическими данными у пациентов, умерших от инфаркта миокарда

Примечание: — связи между количеством клеток и параметром в общей выборке, - - - для 1-й группы, для 2-й группы, ИМ – инфаркт миокарда, ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия, ЛЖ – левый желудочек, ЛКА – левая коронарная артерия, МКБ – мочекаменная болезнь, ОСН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Fig. 2. Correlations between macrophage counts and clinical data in patients with MI and fatal outcome

Note: Relationships between cell counts and parameters over the entire patient sample (—), group 1 (---), and group 2 (.....). Abbreviations: AHF – acute heart failure, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, DM – diabetes mellitus, IRCA – infarction-related coronary artery, KSD – kidney stone disease, LV – left ventricle, LCA – left coronary artery, MI – myocardial infarction, STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction.

Таблица 2. Сравнение фенотипов почечных макрофагов у пациентов, умерших в разные сроки после инфаркта миокарда

Table 2. Comparison of renal macrophage phenotypes in patients died at different times after MI

Параметры клетки Cells	Все пациенты All patients	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
CD 163+	55,5 (28; 47)	55 (27; 55)	58 (25; 57)
CD 206+	4,0 (6,5; 11)	6 (7,5; 15)	2 (0,9; 2)*
CD 68+	30,0 (23; 40)	30 (27; 56)	35 (13; 30)
CD 80+	3 (1,6; 2,7)	5 (1,3; 2,8)	2 (1,2; 2,7)*
Стабилин-1 Stabilin-1+	2 (1,2; 2,1)	1,5 (1,2; 2,6)	2 (1; 2,5)

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Note: * – statistically significant differences between groups.

Значительное количество CD80+ и CD206+ клеток было связано с большей частотой развития острой сердечной недостаточности (CH) и более ранним сроком наступления летального исхода ($p < 0,05$). Также стоит обратить внимание на наличие прямой взаимосвязи между количеством стабилин-1+ и CD163+ клеток и частотой развития аневризмы ЛЖ (см. рис. 2).

Количество CD163+ и CD80+ клеток связано с наличием в анамнезе сердечно-сосудистой патологии: так, высокий уровень CD163+ клеток был ассоциирован с большей частотой встречаемости в анамнезе хронической СН, а большее количество CD80+ клеток было связано с наличием у пациентов в анамнезе повторного ИМ. Количество CD163+, CD80+, CD206+ и стабилин-1+ клеток было связано с наличием в анамнезе патологии почек: так, высокий уровень CD163+ клеток был ассоциирован с наличием в анамнезе МКБ, а меньшее количество CD80+, CD206+ и стабилин-1+ клеток – с наличием в анамнезе ХБП. Количество CD68+ и CD80+ клеток было связано с тяжестью поражения коронарного русла: так, меньшее количество CD80+ и большее количество CD68+ клеток было связано с преимущественным поражением ствола ЛКА. Большее количество CD68+ клеток помимо этого было связано и с большей частотой развития ИМспST (см. рис. 2).

Обсуждение

Основная парадигма взаимоотношений «сердце – почка», базирующаяся на активации ренин-ангиотензиновой системы (РААС) с последующим повреждением паренхимы почек, повышением артериального давления и развитием гипертрофии миокарда, продемонстрировала свою состоятельность уже несколько десятилетий назад [7, 10, 11]. Отличные результаты показало и применение нейрогормональной терапии, направленной на подавление активации РААС, у пациентов с СН [12]. Однако пределы ее возможностей, вероятно, были достигнуты, ведь несмотря на применение современной терапии ИМ в полном объеме, включающей в том числе и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, у 40% пациентов, перенесших ИМ, функция почек к моменту выписки из стационара так и не нормализуется [1, 2].

Не так давно в условиях эксперимента на животных было выявлено участие системы врожденного иммунитета в развитии как СН, так и почечной недостаточности

(ПН) [7, 13–15]. Изменения макрофагальной инфильтрации почек влияли как на изменение макрофагальной инфильтрации сердца, так и на исход заболевания. Стоит отметить, что ранее уже предпринимались попытки изучения особенностей макрофагальной инфильтрации почек и ее динамики, связи с клинико-анамнестическими данными у отдельных групп пациентов – с ХБП, гломерулосклерозом, нефропатией, СД 2-го типа [15]. Однако результаты этих исследований немногочисленны и неоднозначны. Ясно одно, что при различных повреждениях почек одни и те же фенотипы мф могут вести себя по-разному, проявляя как профибротический, так и противовоспалительный эффект [16]. В случае с ишемическим повреждением почки при ИМ также остается неясным, какой из этих эффектов связан с благоприятным исходом.

В нашу выборку были включены пациенты преимущественно с ИМспST, наиболее частой причиной смерти служил кардиогенный шок. Анализируемые нами группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим данным, однако по количеству рецидивов ИМ и постинфарктной стенокардии они отличались, что, вероятно, обусловлено разными сроками наступления летального исхода. Согласно полученным нами результатам, ХБП реже встречалась у пациентов с более ранним сроком наступления летального исхода. Возможно, это обусловлено тем, что в острый период ИМ наличие острой СН, являющейся триггером для развития КРС, чаще регистрировалось у этой группы пациентов. В нашем исследовании при анализе мф инфильтрации почек мы опирались на классическую схему деления мф на два основных фенотипа: M1 и M2 типа – про- и противовоспалительные [4]. Понимая, что мф M1 и M2 типа представляют две крайности спектра с континуумом промежуточных фенотипов между ними, нами была предпринята попытка оценить целый спектр маркеров почечных мф у пациентов с ИМ.

Нами было выявлено присутствие в тканях почек у больных ИМ мф как 1-го, так и 2-го фенотипов в ранние и отдаленные сроки ИМ. Известно, что макрофагальный состав почки в норме представлен в основном тканевыми мф, обладающими противовоспалительным фенотипом (M2) и осуществляющими функцию фагоцитоза и поддержания гомеостаза [17]. При истощении пула тканевых мф в результате ИМ происходит их пополнение пришлыми мф. В условиях эксперимента на животных выявлено, что в ходе острой почечной травмы в ответ на повреждение тканевые мф почек под влиянием молекулярных паттернов, связанных с повреждением и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, реализуют функцию фагоцитоза и активно секретируют провоспалительные цитокины [18], после чего в поврежденную ткань почек рекрутируются естественные клетки-киллеры, нейтрофилы и воспалительные моноциты [15]. Воспалительные моноциты поляризуются в мф M1 типа при участии провоспалительных медиаторов (интерферон- γ), запускается процесс воспаления [4], после чего активизируются Th2-клетки и регуляторные T-клетки, происходит секреция цитокинов интерлейкинов-4 и -10, мф M1 типа поляризуются до M2 фенотипа – происходит разрешение воспаления и восстановление тканей – наступает фаза регенерации [15]. Как было сказано ранее, мф почек могут пополняться как из моноцитов кровотока, так и из эмбриональных предшественников [19]. В нашем случае наличие прямой связи между количеством CD80+ клеток и уровнем циркулирующих

в крови моноцитов может отражать эти данные. Преимущественная инфильтрация почек CD68+ и CD163+ клетками в течение всего раннего периода наблюдения и последующее преобладание CD163+ клеток в позднюю фазу ИМ может указывать на тот факт, что CD163+ клетки представляют собой пул тканевых мф, а CD68+ клетки – пул пришлых мф, рекрутированных в почечную ткань в связи с ее острым повреждением.

Известно, что при двухфазной реакции в тканях в ответ на ишемию фаза воспаления сменяется фазой регенерации с преобладанием мф M2 типа и снижением мф M1 типа [4, 7]. Однако в нашей выборке происходит снижение как CD80+ (M1 тип), так и CD206+ (M2 тип) клеток уже к 4-м сут ИМ, что, вероятно, ассоциировано с замедлением пролиферации канальцевых клеток и регенерации почек [15]. Этот факт может указывать и на недостаточную регенерацию/заживление миокарда и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ [20]. Наряду с этим стоит отметить, что значимое снижение CD80+ клеток в регенераторную фазу отражает естественное течение воспалительной реакции после ИМ [4, 19]. Количество CD80+ и CD206+ клеток наиболее часто связано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как высокий риск разрыва стенки ЛЖ, острая СН и скорое наступление летального исхода, что отражает участие клеток данных фенотипов в процессах развития ремоделирования миокарда и прогрессирования СН у пациентов с ИМ. Наличие обратной связи между количеством CD80+, CD206+ клеток и частотой развития ХБП, скорее всего, отражает участие данных клеток в процессах ее развития у пациентов с ИМ. Интересным представляется и тот факт, что наряду с большим количеством CD68+ клеток, количество CD80+ клеток было связано с тяжестью поражения коронарного русла, что также отражает участие активации системы врожденного иммунитета в процессах развития СН [4]. Однако, несмотря на активную вовлеченность CD80+ клеток в процессы развития СН и ПН, в условиях эксперимента отмечено повышение мф M1 типа в воспалительную фазу за счет поляризации тканевых мф почки и пополнения пула мф пришлыми моноцитами [15]. В нашей же выборке подобные данные не выявлены, что также может быть ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. У мышей в условиях эксперимента подавление активности экспрессии генов, ответственных за секрецию белков S100A8 и S100A9, участвующих в процессе поляризации мф M2 типа в мф M1 типа в раннюю фазу ИМ путем экс-

прессии фактора некроза опухоли почечными мф и индуцирования секреции колониестимулирующего фактора эндотелием подоцитов, ведет к снижению адаптивного ответа миокарда и развитию его гипертрофии и фиброза в ответ на гемодинамическую перегрузку [7, 21]. Повышение концентрации колониестимулирующего фактора в плазме индуцирует пролиферацию мф LybC10 в сердце мыши, аналога мф человека типа M2, которая посредством секреции амфирегулина запускает гипертрофический паракринный путь в сердце и поляризацию мф M1 типа в M2 тип в тканях сердца и почек. У этих мышей отмечается дилатация полостей сердца и увеличение смертности в течение 28 сут после ИМ по сравнению с мышами с активной экспрессией генов [7].

Кроме того, нами был проанализирован новый перспективный маркер мф M2 типа – стабиллин-1+. Количество стабиллин-1+ клеток при ИМ в нашей выборке не снижалось в течение всего периода наблюдения и было минимальным относительно прочих маркеров мф. Ранее было показано, что рецепторы стабиллина-1 регулируют миграцию T- и B-лимфоцитов и гранулоцитов в очаг повреждения и обладают противовоспалительной активностью, препятствуя развитию фиброза при хроническом воспалении [22]. Однако литературные данные относительно роли этого маркера весьма неоднозначны; исследования, посвященные роли рецептора стабиллин-1 при поражениях почек, единичны [22]. В нашей выборке зарегистрировано наличие ассоциаций между большим количеством стабиллин-1+ клеток и высокой частотой развития аневризмы ЛЖ, наряду с количеством CD163+ клеток. Также выявлено наличие обратной связи между количеством этих клеток в ранний период ИМ и наличием ХБП в анамнезе, что может указывать на участие клеток с данным фенотипом в процессах регенерации как почек, так и миокарда.

Заключение

Макрофагальная инфильтрация почек характеризуется выраженной гетерогенностью в зависимости от сроков смерти после ИМ. В ранние сроки инфаркта преобладают CD163+ и CD68+ клетки, в поздние сроки – CD163+ клетки. Меняется число CD80+ и CD206+ клеток, снижаясь с 4-х сут ИМ. Наличие множественных корреляционных связей между количеством клеток макрофагального ряда в почках и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ актуализирует дальнейшее изучение данного направления.

Литература / References

1. Reinstadler S.J., Kronbichler A., Reindl M., Feistritzer H.J., Innerhofer V., Mayr A. et al. Acute kidney injury is associated with microvascular myocardial damage following myocardial infarction. *Kidney Int.* 2017;92(3):743–750. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.016.
2. Kofman N., Margolis G., Gal-Oz A., Letourneau-Shesaf S., Keren G., Rozenbaum Z. et al. Long-term renal outcomes and mortality following renal injury among myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *Coron. Artery Dis.* 2019;30(2):87–92. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000678.
3. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Gombozhapova A., Rogovskaya Y., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyskowska J., Popov S.V. et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017;24(1):13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
5. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. DOI: 10.1038/nri2448.
6. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: Results of the Randomized Efficacy and Tolerability Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594–1602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
7. Fujii K., Shibata M., Nakayama Y., Ogata F., Matsumoto S., Noshita K. et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat. Med.* 2017;23(5):611–622. DOI: 10.1038/nm.4326.
8. Nahrendorf M., Swirski F.K. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ. Res.* 2013;112(12):1624–1633. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890.
9. Wang C., Pei Y.Y., Ma Y.H., Ma X.L., Liu Z.W., Zhu J.H. et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction.

- tion. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2019;132(14):1660–1665. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000293.
10. Chalikias G., Serif L., Kikas P., Thomaidis A., Stakos D., Makrygiannis D. et al. Long-term impact of acute kidney injury on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2019;283:48–54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.070.
 11. Kaesler N., Babler A., Floege J., Kramann R. Cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):161. DOI: 10.3390/toxins12030161.
 12. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
 13. Salman I.M. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: A comprehensive review. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015;17(8):59. DOI: 10.1007/s11906-015-0571-z.
 14. Silljé H.H.W., de Boer R.A. Heart failure: Macrophages take centre stage in the heart-brain-kidney axis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13(7):388–390. DOI: 10.1038/nrneph.2017.73.
 15. Chen T., Cao Q., Wang Y., Harris D.C.H. M2 macrophages in kidney disease: Biology, therapies, and perspectives. *Kidney Int.* 2019;95(4):760–773. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.041.
 16. Huen S.C., Cantley L.G. Macrophages in renal injury and repair. *Annu. Rev. Physiol.* 2017;79:449–469. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034219.
 17. Kercheva M., Gusakova A.M., Ryabova T.R., Suslova T.E., Kzhyshkovska J., Ryabov V.V. Serum levels of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in patients with acute myocardial infarction. *Cells*. 2020;9(10):2179. DOI: 10.3390/cells9102179.
 18. Wen Y., Crowley S.D. The varying roles of macrophages in kidney injury and repair. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020;29(3):286–292. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000595.
 19. Ginhoux F., Williams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*. 2016;44(3):439–449. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.024.
 20. Kercheva M., Ryabova T., Gusakova A., Suslova T.E., Ryabov V., Karpov R.S. Serum soluble ST2 and adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2019;13:1179546819842804. DOI: 10.1177/1179546819842804.
 21. Shirani J., Meera S., Dilsizian V. The cardiorenal axis: Myocardial perfusion, metabolism, and innervation. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019;21(7):60. DOI: 10.1007/s11886-019-1147-3.
 22. Ikezumi Y., Kondoh T., Matsumoto Y., Kumagai N., Kaneko M., Hasegawa H. et al. Steroid treatment promotes an M2 anti-inflammatory macrophage phenotype in childhood lupus nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2021;36(2):349–359. DOI: 10.1007/s00467-020-04734-w.

Информация о вкладе авторов

Керчева М.А., Рябов В.В., Гомбожапова А.Э. – разработка дизайна исследования, протокола исследования, подготовка базы данных.

Кзышковская Ю.Г. – формирование концепции исследования.

Ребенкова М.С., Ким Б. – подготовка первичного материала (срезы почек), выполнение иммуногистохимического исследования, подсчет клеток.

Рябцева А.Н., Колмаков А.А. – статистическая обработка результатов, участие в написании первичного варианта рукописи.

Керчева М.А. – статистическая обработка результатов, написание конечного варианта рукописи.

Рябов В.В. – коррекция первичной рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Kercheva M.A., Ryabov V.V., and Gombozhapova A.E. – development of study design, research protocol, and database preparation.

Kzhyshkovska Yu.G. – development of study concept.

Rebenkova M.S. and Kim B. – preparation of primary study material (kidney sections), performance of immunohistochemical studies, and cell counting.

Ryabtseva A.N. and Kolmakov A.A. – statistical processing of data and contribution to writing the primary version of the manuscript.

Kercheva M.A. – statistical processing of data and writing the final version of the manuscript.

Ryabov V.V. – revision of primary version of the manuscript.

All authors have given final approval to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and perfection.

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, младший научный сотрудник ЦНИЛ, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Ребенкова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3496-0224.

E-mail: mariambf@mail.ru.

Ким Борис, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Information about the authors

Maria A. Kercheva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University; Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Fellow, Laboratory for Translational Cell and Molecular Biomedicine, Professor, Department of Cardiology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Maria S. Rebenkova, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3496-0224.

E-mail: mariambf@mail.ru.

Boris Kim, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: kim_boris@list.ru.

Anastasia N. Ryabtseva, Sixth-Year Medical Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University.

E-mail: reabtsevaacia@mail.ru.

E-mail: kim_boris@list.ru.

Рябцева Анастасия Николаевна, студент 6-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: reabtsevaacia@mail.ru.

Колмаков Айдар Алексеевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: aydar_kolmakov@mail.ru.

Гомбожапова Александра Энхэевна, младший научный сотрудник, врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. . ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Кжышковская Юлия Георгиевна, д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности, Институт трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета, Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия); руководитель лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0003-0898-3075.

E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

Керчева Мария Анатольевна, e-mail: mariakercheva@mail.ru.

Aydar A. Kolmakov, Sixth-Year Medical Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University.

E-mail: aydar_kolmakov@mail.ru.

Alexandra E. Gombozhapova, Junior Research Scientist, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Faculty of Professional Retraining and Advanced Training, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Julia G. Kzhyshkowska, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Innate Immunity and Immunological Tolerance, Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Faculty of Medicine, University of Heidelberg; Head of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0003-0898-3075.

E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

Maria A. Kercheva, e-mail: mariakercheva@mail.ru.

Received April 22, 2021

Поступила 22.04.2021