

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-092.18: 612.017.11

Матвеева В.Г., Григорьев Е.В.

Проблемы и перспективы изучения субпопуляций моноцитов крови в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

В обзоре представлены сведения о неоднородности моноцитов периферической крови, основанные на уникальных функциональных и фенотипических свойствах. Обсуждаются проблемы, возникшие при поиске оптимального способа выделения субпопуляций моноцитов по фенотипу, а также происхождения субпопуляций моноцитов и их роли в воспалительных процессах.

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, фенотип, воспаление.

Для корреспонденции: Матвеева Вера Геннадьевна, канд. мед. наук; ст. науч. сотр. лаб. клеточных технологий, отдел экспериментальной и клинической кардиологии; e-mail: matveeva_vg@mail.ru

Для цитирования: Матвеева В.Г., Григорьев Е.В. Проблемы и перспективы изучения субпопуляций моноцитов крови в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(4): 154–159.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.05.2014

Matveeva V.G., Grigoriev E.V.

Problems and prospects of investigating monocyte subsets during the development of inflammation-associated diseases

FSBSI «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

In this review, we present information about a heterogeneity of monocyte subsets based on their unique functional and phenotypic properties. Here we also discuss the search of an optimal technique for the isolation of monocyte subsets as well as the origin of monocyte subsets and their role in inflammation.

Keywords: monocyte subsets, phenotype, inflammation.

For correspondence: Vera G. Matveeva, PhD, senior researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation, e-mail: matveeva_vg@mail.ru

For citation: Matveeva V.G., Grigoriev E.V. Problems and prospects of investigating monocyte subsets during the development of inflammation-associated diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (43): 154–159. (in Russ).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

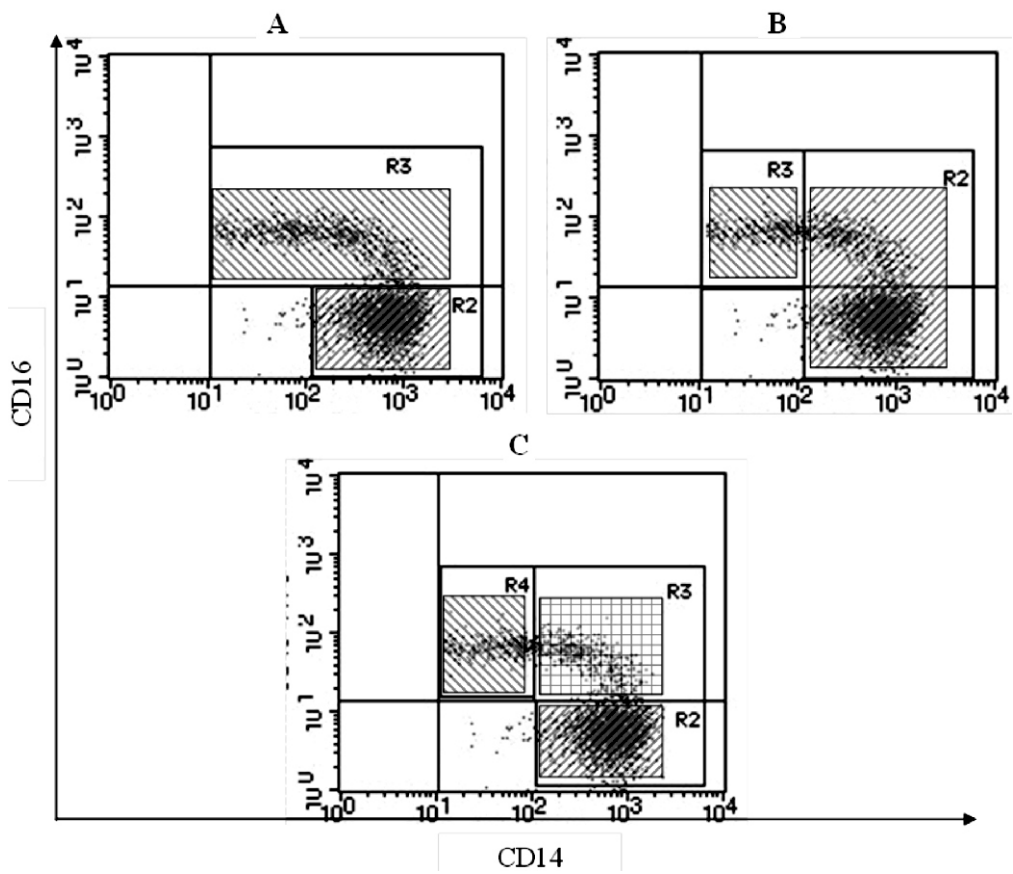
Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Vera Matveeva, <http://orcid.org/0000-0002-4146-3373>

Evgeny Grigoriev, <http://orcid.org/0000-0002-3898-0740>

Received 07.05.2014



мнению третьих, оправдано разделение моноцитов на три субпопуляции: $CD14^{hi}CD16^{-}$, $CD14^{hi}CD16^{+}$ и $CD14^{dim}CD16^{+}$ (рисунок, С) [9, 10]. Таким образом, моноциты с фенотипом $CD14^{hi}CD16^{+}$ оценивают то изолированно, то включают в состав других субпопуляций, что вносит серьезные изменения в оценке их свойств и усложняет интерпретацию результатов, полученных разными исследователями. Однако все авторы сходятся во мнении, что клетки различных субпопуляций моноцитов отличаются по функциональной активности, спектру секретируемых при активации цитокинов, набору и плотности представленных на мембране рецепторов и, соответственно, выполняют различные функции в организме.

Неоднородность популяции моноцитов показана в экспериментах на животных. Первоначально у мышей по уровню экспрессии поверхностных маркеров Gr и LybC были выделены 2 основные субпопуляции: $Gr1^{+}$ ($LybC^{+}$) и $Gr1^{-}$ ($LybC^{-}$) [11, 12], позднее доказано существование 3-й субпопуляции с уникальными свойствами Gr ($LybC^{dim}$) [2, 13]. Каждая субпопуляция обладает индивидуальным набором приоритетных функций.

Моноциты субпопуляции $Gr1^{+}$ выполняют важную роль в защите от инфекции и заживлении тканей [12]. Благодаря высокой экспрессии на мембране CCR2 (хемокиновый рецептор к MCP-1 (монокитарному хемотаксическому фактору-1)), CD62L (L-селектин) они способны мигрировать в очаг острого воспаления, где, для выполнения эффекторных функций, дифференцируются в воспалительные макрофаги или в антигенпрезентирующие дендритные клетки [14], например $Gr1^{+}$ могут дифференцироваться в клетки Лангенгарса. Активированные моноциты $Gr1^{+}$ обладают высокой фагоцитарной активностью, секретируют антимикробные факторы, цитокины, стимулируют пролиферацию Т-эффекторов [2].

Характерная особенность моноцитов $Gr1^{-}$ связана с активным синтезом противовоспалительных (IL-10, TGF β (трансформирующий фактор роста β)) и проангиогенных факторов (VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), FGF (фактор роста фибробластов)) [11, 12]. Кроме того, субпопуляция $Gr1^{-}$ имеет на поверхности высокий уровень рецепторов к фракталкину (CX3CR1), но практически не имеет CCR2 и CD62L, в небольшом количестве экспрессирует рецепторы к воспалительным хемокинам (CCR1, CXCR1 и CXCR2) [11].

Фракталкин экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. Эксперименты с миграцией моноцитов через слой эндотелиальных клеток показали, что этот процесс идет с участием рецептора к фракталкину CX3CR1 [2]. Высокая экспрессия CX3CR1 позволя-

ет субпопуляции $Gr1^{-}$ осуществлять трансмиграцию через интактный эндотелий сосудов и пополнять запас резидентных тканевых макрофагов и дендритных клеток [13]. Субпопуляцию $Gr1^{-}$ называют даже «патрулирующей», поскольку клетки способны прикрепляться к эндотелиальной выстилке сосудов и, двигаясь вдоль капилляров, мелких вен и артерий, осуществлять контроль за состоянием эндотелия [11].

Динамичное изменение экспрессии фракталкина зарегистрировано при ишемических повреждениях. Показано снижение экспрессии фракталкина на эндотелиальных клетках на этапе острого повреждения, который длится от 1 до 4 сут., и повышение во 2-й фазе разрешения и заживления тканей. В соответствии с этим описано два этапа привлечения различных субпопуляций моноцитов при формировании фаз воспаления после инфаркта миокарда (ИМ) [15]. В острой фазе ИМ (первые 4 сут.), под действием высвобождающихся из поврежденных тканей провоспалительных цитокинов и хемокинов (CCL2), в очаг мигрируют моноциты $CD14^{hi}CD16^{-}$ ($Gr1^{+}$), на мембране которых экспрессированы рецепторы CCR2. Эта субпопуляция моноцитов фагоцитирует некротизированные и апоптотически измененные клетки, синтезирует протеазы, что приводит к санации очага повреждения и деградации внеклеточного матрикса, созданию условий для перемещения клеток. В период разрешения благодаря активной экспрессии фракталкина на поверхности поврежденного эндотелия в очаг воспаления мигрируют моноциты $CD14^{hi}CD16^{+}$ ($Gr1^{-}$), имеющие на мембране высокую плотность рецепторов к фракталкину [15]. Эти клетки принимают участие в репарации тканей, привлекая в очаг фибробласты, стимулируя ангиогенез, отложение коллагена, формируя грануляции, снижая проявление воспаления [11, 12].

В крови мышей обнаружено существование небольшой 3-й субпопуляции моноцитов с «промежуточным», умеренным уровнем экспрессии рецептора $Gr1^{dim}$ и CX3CR1, при этом термин «промежуточный» указывает на тот факт, что $Gr1^{+}$ моноциты являются предшественниками моноцитов $Gr1^{-}$ [10], вопреки мнению о независимом происхождении субпопуляций, поскольку они имеют различные морфологические, фенотипические и функциональные характеристики [14].

Эксперименты на мышах с проходящей деплецией моноцитов выявили интересные взаимоотношения между различными субпопуляциями [2, 13]. В костном мозге большинство промоноцитов имели фенотип $Gr1^{+}$, поэтому в первые 5 сут. после процедуры деплеции все моноциты крови были $Gr1^{+}$. Через 5 сут. экспрессия $Gr1$ на поверхности моноцитов начинала снижаться и 7—9-м сут. соотношение моноцитов $Gr1^{+}/Gr1^{-}$ уравнивалось [13]. В другом эксперименте все моноциты, помеченные латексными частицами

как Gr1⁺, через 7—9 сут. полностью меняли фенотип Gr1⁺ на Gr1⁻ [2]. Относительно медленное превращение моноцитов в Gr1⁻ после деплеции согласуется с предположением, что преобразование моноцитов Gr1⁺ в Gr1⁻ требует определенного периода созревания в циркуляции и, в общем, свидетельствует в пользу теории общего костномозгового происхождения всех субпопуляций моноцитов с направлением дифференцировки Gr1⁺ → Gr1^{dim} → Gr1⁻.

С помощью молекулярно-биологических и генетических методов показано, что спектр экспрессируемых генов Gr1⁺ моноцитов мыши соответствует CD14^{hi}CD16⁻ моноцитам человека [13], клеткам Gr1^{dim} — субпопуляция CD14^{hi}CD16⁺, а Gr1⁻ — субпопуляция CD14^{dim}CD16⁺. Клиническое и экспериментальное изучение соответствующих трех субпопуляций моноцитов человека подтверждает происхождение и взаимоотношение между субпопуляциями, установленными в экспериментах на мышях. Показано, что транскрипция генов, ассоциированных с созреванием, прогрессивно повышается от CD14^{hi}CD16⁻ моноцитов к CD14^{dim}CD16⁺ [11]. Внутривенное введение моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF) добровольцам последовательно увеличивает содержание сначала промежуточной субпопуляции CD14^{hi}CD16⁺, и далее CD14^{dim}CD16⁺ [16]. Также длина теломер в моноцитах CD14^{dim}CD16⁺ короче по сравнению с другими субпопуляциями, соответствующая более зрелой стадии дифференцировки [9]. Эти исследования подтверждают, что моноциты CD14^{hi}CD16⁻ последовательно дифференцируются сначала в субпопуляцию CD14^{hi}CD16⁺ и далее в более зрелые моноциты CD14^{dim}CD16⁺. Поскольку все субпопуляции имеют индивидуальный набор специализированных функций, этот процесс позволяет быстро адаптироваться к изменяющимся условиям [16].

В норме приблизительно 90—95% моноцитов крови являются CD14^{hi}CD16⁻ и характеризуются выраженной фагоцитарной активностью, продукцией активных форм кислорода, оксида азота, миелопероксидазы, лизоцима, а также хемокинов IL-8, MCP-1, CCL3 [11].

При детализации фенотипа субпопуляций моноцитов человека основными рецепторами сравнения выступают CD64 (низкоафинный Fcγ рецептор), CD11c (α_x-цепь интегрина α_xβ2), HLA-DR (MHC II тип), CD62L, CCR2, CX3CR1 (таблица).

Благодаря высокой экспрессии рецепторов CCR2, CD64 на субпопуляции CD14^{hi}CD16⁻ эти клетки специализируются на активном фагоцитозе, способны мигрировать в очаг воспаления и дифференцироваться в воспалительные макрофаги [4, 10], а присутствие на поверхности CD62L обеспечивает хоуминг в лимфатические узлы.

Особенности экспрессии хемокиновых рецепторов и рецепторов адгезии на мембране моноцитов с фенотипом CD14^{dim}CD16⁺ способствуют повышенной тропности к эндотелию и высокую миграционную активность моноцитов даже через неактивированный слой эндотелиальных клеток [2], что определяет их распределение в организме. Известно что, моноциты CD14^{dim}CD16⁺ в циркулирующей крови составляют всего лишь до 25% от общего количества, тогда как основная их часть находится в маргинальном пуле крови вдоль эндотелия сосудов. Физическая нагрузка и стресс сопровождаются значительным повышением содержания моноцитов CD14^{dim}CD16⁺ в циркуляции за счет перемещения из маргинального пула [8]. Такое перераспределение субпопуляций связывают с повышением уровня катехоламинов в крови [17].

Субпопуляция CD14^{dim}CD16⁺ вызывает особый интерес у кардиологов, поскольку дискутируется их роль в развитии атеросклеротического процесса. По мнению одних ученых, они проявляют проатеросклеротическую активность и способствуют прогрессированию ИБС, поскольку являются активированными клетками с повышенной провоспалительной активностью, способными взаимодействовать с эндотелием сосудов [9]. Высокая плотность CX3CR1 на мембране моноцитов CD14^{dim}CD16⁺ создает условия для привлечения их в область с повышенной экспрессией фракталкина и трансмиграции через эндотелий с последующим прогрессированием атеросклероза [9, 11]. По мнению других исследователей, моноциты

Фенотипическая характеристика субпопуляций моноцитов (по результатам Tallone T., Turconi G., 2011 [10]) Таблица

Рецепторы	CD14 ^{hi} CD16	CD14 ^{hi} CD16 ⁺	CD14 ^{dim} CD16 ⁺
CD64	++	+	—
CD62L	+	+/-	—
CD11c	+	+++	++
CCR2	++	+	—
CX3CR1	—	++	++
HLA-DR	+	+++	++

CD14^{dim}CD16⁺ выполняют очистку стенок сосудов от отложений окисленных липопротеидов низкой плотности и апоптотически измененных клеток [18].

Сложности выделения минорной субпопуляции CD14^{dim}CD16⁺ не позволяют однозначно описать функциональные характеристики данных клеток, поскольку в их составе зачастую рассматривают субпопуляцию CD14^{hi}CD16⁺. По одним данным, субпопуляция CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺, включающая моноциты CD14^{dim}CD16⁺ и CD14^{hi}CD16⁺, обладает провоспалительными свойствами и продуцирует большое количество TNF α [7]. Напротив, при изолированном рассмотрении субпопуляции CD14^{dim}CD16⁺ описывают ее противовоспалительный профиль с умеренным синтезом TNF α и выраженной продукцией IL-1RA [9, 11].

Наиболее загадочной и менее изученной остается субпопуляция CD14^{hi}CD16⁺. Ее особенностью является высокая экспрессии HLA-DR, CX3CR1 и рецепторов CD11c, умеренная CD64, CCR2 и CD62L, что формирует некий переходный фенотип и определяет ее функциональные характеристики. Моноциты CD14^{hi}CD16⁺ обладают выраженной стимулирующей активностью на Th по сравнению с CD14^{dim}CD16⁺, что позволило Grage-Griebenow и соавторам предполагать, что фенотип этих клеток имеет иммунорегуляторный или промежуточный вариант между моноцитами и дендритными клетками [19]. Вместе с тем, экспериментально доказана неспособность, находящихся в циркуляции субпопуляций CD14^{hi}CD16⁺ и CD14^{dim}CD16⁺, к процессингу и презентации антигена, что характеризует эти клетки как моноциты костномозгового происхождения [11]. При изолированном рассмотрении свойств субпопуляции CD14^{hi}CD16⁺ подчеркивается их умеренная фагоцитарная активность, ограниченная способность к респираторному «взрыву» и синтезу хемокинов при одновременном высоком синтезе провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) [11].

До сих пор не освещена роль моноцитов CD14^{hi}CD16⁺ в различных патологических процессах, поскольку в литературе в большинстве случаев рассматривают субпопуляцию CD14⁺CD16⁺, представляющую собой совокупность моноцитов CD14^{hi}CD16⁺ и CD14^{dim}CD16⁺. Тем не менее, зарегистрировано повышение содержания в крови моноцитов CD14⁺CD16⁺ при хронических и системных воспалительных процессах, например ревматоидном артрите, болезни Кавасаки, сепсисе, СПИДе [17].

В основе патогенеза атеросклероза лежит воспалительный процесс в артериальной стенке. На ранней стадии заболевания атеросклеротическая бляшка представляет собой инфильтрат, состоящий преимущественно из CD16-позитивных макрофагов [20]. В ряде исследований показана корреляционная связь

содержания CD16-позитивных моноцитов (CD14⁺CD16⁺) и уровнем липидов в крови у пациентов с гиперхолестеринемией [21, 22]. Повышение относительного содержания этих клеток отмечают у пациентов с заболеванием коронарных артерий и расценивают как независимый фактор риска [22].

Для приведения к единообразию данных при описании субпопуляций моноцитов в 2010 г. Интернациональной объединенной ассоциацией иммунологов принята номенклатура. В соответствии с ней выделяют 3 субпопуляции моноцитов крови человека (классическую CD14^{hi}CD16⁻, промежуточную CD14^{hi}CD16⁺, неклассическую CD14^{dim}CD16⁺⁺), которым соответствуют три субпопуляции у мышей (классическая Ly6C⁺⁺CD43⁺ (Gr1⁺), промежуточная Ly6C⁺⁺CD43⁺⁺ (Gr^{dim}), неклассическая Ly6C⁺CD43⁺⁺ (Gr1⁻)) [23].

Проточная лазерная цитофлюориметрия является основным методом для изучения фенотипа клеток. Выделение субпопуляций моноцитов при помощи цитофлюориметрического анализа по уровню экспрессии только двух поверхностных антигенов (CD14 и CD16) не позволяет корректно отделить моноциты от других клеток (лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы). Поэтому предлагается ввести дополнительный третий общемоноцитарный маркер, например CD86 или HLA-DR [16].

Результаты клинических и экспериментальных работ, проведенных в соответствии с номенклатурой, ясно демонстрируют уникальные свойства промежуточной субпопуляции моноцитов CD14^{hi}CD16⁺, их выраженную способность к стимуляции CD4 Т-клеток, проангиогенную активность. Подтверждается их высокий провоспалительный потенциал, поскольку в отсутствие стимуляции они в основном продуцируют активные формы кислорода, при стимуляции липополисахаридом избирательно синтезируют IL-1 β и TNF α [16].

Напротив, неклассические моноциты CD14^{dim}CD16⁺⁺ активно секретируют IL-1 β и TNF α в ответ на взаимодействие с вирусами и нуклеиновыми кислотами через TLR7-TLR8 зависимые сигнальные пути. При этом синтез этих цитокинов в меньшей степени происходит при контакте с липополисахаридом. Субпопуляция неклассических моноцитов экспрессирует широкий спектр адгезионных молекул, позволяющих передвигаться вдоль стенки сосудов и контролировать состояние эндотелия [16].

В клиническом исследовании Tarr et al. 2012 года [24] выполнено разделение моноцитов крови на три субпопуляции и изучена их динамика у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Было обнаружено значительное повышение содержания промежуточной субпопуляции CD14^{hi}CD16⁺ в первые сутки после события. В то

время как в работе 2009 года японские ученые не обнаружили статистически значимого изменения количества CD16-позитивных моноцитов (CD14⁺CD16⁺) при выделении двух субпопуляций CD14⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺ [25]. Эти результаты наглядно демонстрируют важность и необходимость применения единой оптимальной стратегии разделения субпопуляций моноцитов для изучения их свойств. До сих пор нет целостного понимания роли различных субпопуляций моноцитов в патологических процессах, в том числе связанных с воспалительной реакцией, что открывает широкие перспективы для дальнейших исследований в этом направлении.

References

1. Yarilin, A. *Immunology: textbook [Immunologiya]*. М.: GEOTAR Media, 2010. (in Russian)
2. Tacke F., Ginhoux F., Jakubzick C., van Rooijen N., Merad M., Randolph G.J. Immature monocytes acquire antigens from other cells in the bone marrow and present them to T cells after maturing in the periphery. *J. Exp. Med.* 2006; 203(3): 583-97.
3. Fogg D.K., Sibon C., Miled C., Jung S., Aucouturier P., Littman D.R. et al. A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells. *Science*. 2006; 311(5757): 83-87.
4. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 12: 953-64.
5. Kim O.Y., Monsel A., Bertrand M., Coriat P., Cavailion J.M., Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit. Care*. 2010; 14(2): R 61.
6. Ancuta P., Wang J., Gabuzda D. CD16⁺ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J. Leukoc. Biol.* 2006; (5): 1156-64.
7. Belge K-U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B.E. et al. The Proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ Monocytes Are a Major Source of TNF. *J. Immunol.* 2002; 168: 3536-42.
8. Steppich B., Dayyani F., Gruber R., Lorenz R., Mack M., Ziegler-Heitbrock H.W. Selective mobilization of CD14⁺CD16⁺ monocytes by exercise. *Am. J. Physiol. Cel. Physiol.* 2000; 279(3): 578-586.
9. Merino A., Buendia P., Martin-Malo A., Aljama P., Ramirez R., Carracedo J. Senescent CD14⁺ CD16⁺ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity. *J. Immunol.* 2010; 186(3): 1809-15.
10. Tallone T., Turconi G., Soldati G., Pedrazzini G., Moccetti T., Vassalli G. Heterogeneity of Human Monocytes: An Optimized Four-Color Flow Cytometry Protocol for Analysis of Monocyte Subsets. *J. Cardiovasc. Trans. Res.* 2011; 4(2): 211-19.
11. Cros J., Cagnard N., Woollard K. Patey N., Zhang S-Y., Senechal B. et al. Human CD14^{dim} monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity*. 2010; 33 (3): 375-86.
12. Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J.L. et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 3037-47.
13. Sunderkotter C., Nikolic T., Dillon M.J., Van Rooijen N., Stehling M., Drevets D.A., Leenen P.J. Subpopulations of Mouse Blood Monocytes Differ in Maturation Stage and Inflammatory Response. *J. Immunol.* 2004; 172(7): 4410-17.
14. Geissmann, F., Jung S., Littman D. R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*. 2003; 19(1): 71-82.
15. Nahrendorf M., Pittet M.J., Swirski F.K. Monocytes: Protagonists of Infarct Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010; 121: 2437-45.
16. Zawada A.M., Rogacev K.S., Sester M., Bohm M., Fliser D., Heine G.H. Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology*. 2012; 217(12): 1273-84.
17. Ziegler-Heitbrock L. The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81(3): 584-92.
18. Mosig, S., Rennert K., Krause S., Kzhyshkowska J., Neunubel K., Heller R., Funke H. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14⁺CD16⁺ monocytes in detoxification of oxidized LDL. *FASEB J.* 2009; 23: 866-74.
19. Grage-Griebenow E., Zawatzky R., Kahlert H., Brade L., Flad H., Ernst M. Identification of a novel dendritic cell-like subset of CD64⁺ / CD16⁺ blood monocytes. *Eur. J. Immunol.* 2001; 31(1): 48-56.
20. Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J.* 2008; 22: 3595-606.
21. Feig J.E., Ronga J.X., Shamir R., Sanson M., Vengrenyuk Y., Liu J. et al. HDL promotes rapid atherosclerosis regression in mice and alters inflammatory properties of plaque monocyte-derived cells. *PNAS*. 2011;108 (34): 14371-7.
22. Schlitt A., Heine G.H., Blankenberg S., Espinola-Klein C., Doppeide J.F., Bickel C. et al. CD14⁺CD16⁺ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels. *Thromb. Haemost.* 2004; 92(2): 419-24.
23. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010; 116(16): 74-80.
24. Tapp L.D., Shantsila E., Wrigley B.J., Pamukcu B., Lip G.Y., The CD14⁺CD16⁺ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J. Thromb. and Haemost.* 2012; 10: 1231-41.
25. Tsujioka H., Imanishi T., Ikejima H., Kuroi A., Takarada S., Tanimoto T. 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): 130-38.

Сведения об авторах:

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной и лечебной работе; e-mail: grigoriev@hotmail.com