

УДК 616.9-08-071(076.5)

АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ

© 2023 г. В. М. Земсков¹ *, М. Н. Козлова¹, М. С. Соловьева¹, А. В. Балбуцкий¹,
Н. С. Шишкина¹, А. Н. Куликова¹, В. С. Демидова¹, А. М. Земсков²,
В. А. Попов¹, Г. П. Плотников¹, А. В. Шаранда¹, Р. А. Корнелюк¹, О. С. Васильев³

¹Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³Российский университет спорта "ГЦОЛИФК", Москва, Россия

*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.07.2023 г.

После доработки 14.07.2023 г.

Принята к публикации 21.07.2023 г.

У пациентов, подвергнутых кардиохирургическим операциям в условиях искусственного кровообращения, применяли продолженную высокообъемную управляемую гемодиалфильтрацию. В циркулирующих клетках исследовали до операции и на 3 и 10 сут после нее содержание субпопуляций моноцитов M1, M2, M3, CD4⁺ и общих моноцитов. Получены результаты, которые могут быть применены в диагностике и прогнозировании исходов кардиохирургических вмешательств.

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, искусственное кровообращение, кардиохирургические вмешательства

DOI: 10.31857/S004213242306011X, **EDN:** TVZFWL

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие в науке характеризуется существенным подъемом интереса к субпопуляциям моноцитов, поскольку оказалось, что эти субпопуляции выполняют конкретные функции, существенно различающиеся между собой. Особенно эти подмножества клеток — классические M1 (CD16⁺CD14⁻), промежуточные M2 (CD16⁺⁺CD14⁺) и неклассические M3 (CD16⁺CD14⁺⁺) — широко изучаются в кардиохирургии в аспекте диагностики и прогнозирования исходов операций, поскольку выявлено их существенное популяционное изменение при стенозе, при нарушениях целостности клапанного аппарата и его хирургии, при ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, при инфарктах миокарда, инсультах, различных осложнениях атеросклероза и др. (Земсков и др., 2023).

Набирают популярность исследования применения при кардиохирургии различных щадящих процедур, направленных на снижение травматичности операционных вмешательств, на сохранение при уже состоявшемся хирургическом воздействии функциональной активности и структуры тканей сердца, на профилактику послеоперационных

осложнений. В данном случае речь идет об использовании продолженной гемодиалфильтрации, которая имеет позитивный эффект во многих из вышеобозначенных аспектов, но при которой мало известно о состоянии моноцитарных субпопуляций.

Настало время заполнить образовавшийся пробел, особенно с учетом высокой функциональной полипотентности моноцитов в контроле врожденного иммунитета. Не меньшее внимание мы уделяем анализу уникальной почти не изученной субпопуляции моноцитов с экспрессией рецептора CD4⁺, который представляет собой мономерный трансмембранный гликопротеин, относящийся к группе иммуноглобулинов (Graziani-Bowering, Filion, 2000). Подробные сведения об этой интереснейшей субпопуляции моноцитов будут даны далее.

Очень важно, что выполнение операций с использованием искусственного кровообращения (ИК) может вызвать развитие неспецифической иммунной реакции организма — системный воспалительный ответ. Эта реакция, в свою очередь, может стать важным звеном формирования критического состояния и полиорганной недостаточности. Одним из способов предупреждения системного воспаления является применение во время периода ИК ультрафильтрации крови (Хубу-

лава и др., 2016), сорбции (Григорьев и др., 2018), а также высокообъемной гемодиализации (Ревизишвили и др., 2020). Эти методы позволяют эффективно контролировать объем циркулирующей крови за счет удаления избыточной жидкости, а также обеспечивают элиминацию из кровотока биологически активных молекул определенной массы. В результате применения данного метода в послеоперационном периоде наблюдается меньшая частота развития системной воспалительной реакции и острых органных дисфункций.

В данном исследовании у пациентов, подвергнутых кардиохирургическому вмешательству в условиях ИК, мы использовали продолженную гемодиализацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 15 больных с сердечно-сосудистой патологией: 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст соответственно 55.6 и 59.3 года. Кроме хирургических манипуляций, пациенты подвергались продолженной высокообъемной управляемой гемодиализации для смягчения деструктивного влияния указанных воздействий на сердечно-сосудистую систему и для элиминации воспалительного осложнения. Учитывалось: длительность ИК более 60 мин, наличие коморбидной патологии со стороны дыхательной, почечно-выделительной и эндокринной систем, а также планируемая гипотермия тела $\leq 34^{\circ}\text{C}$. При этом профиль выполненных оперативных процедур представлен, как правило, сложными реконструктивными сочетанными оперативными вмешательствами, направленными на коррекцию приобретенных пороков сердца, на прямую коронарную реваскуляризацию и на хирургическое лечение нарушений ритма сердца.

При поступлении в клинику все пациенты находились в удовлетворительном состоянии. В качестве группы сравнения обследованы 32 первичных донора.

Гемодиализацию выполняли у всех пациентов однократно в день операции, у троих — многократно в послеоперационный период.

Иммунный анализ выполнен: в день операции до хирургического вмешательства (д/о), на 3 сут (3 сут) и на 10 сут (10 сут) после него.

В эти сроки у пациентов определены абсолютное (млрд/л) и относительное (%) содержание субпопуляций моноцитов M1, M2, M3, CD4⁺ и общих моноцитов.

Использован фенотипический анализ субпопуляций моноцитарных клеток на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, USA) с применением моноклональных антител CD14, меченых фикоэритрином (клон MøP9), и CD16, меченых FITC (клон NKPI5) компании “BD Biosciences, Becton, Dickinson and Co.”, USA (Земсков и др., 2015, 2023).

Статистический анализ выполнен методом доверительных интервалов с использованием исключения выскакивающих значений, вычисления p при уровне значимости $p < 0.05$ — методами Стьюдента и Фишера с $n = 1$ (Ашмарин, Воробьев, 1962), доверительные интервалы рассчитаны с использованием функции `t.interval` из библиотеки `scipy.stats` среды функционального программирования Python 3.0. Существенно, что данная библиотека постоянно обновляется, а последняя версия (Version 1.11.1) вышла совсем недавно (June 28, 2023, <https://docs.scipy.org/doc/>), что говорит о востребованности данного метода. О том же свидетельствует и большое количество современных публикаций (Ярмамедов, Липатов, 2016; Евгина, Савельев, 2019; Курбацкий, 2020; Ганичева, Ганичев, 2022). Очень важно подчеркнуть, что “...несмотря на то, что методы построения доверительных интервалов разработаны достаточно давно, эта проблема остается по-прежнему важной и актуальной...” (Ганичева, Ганичев, 2022, стр. 212). “О важности данной проблемы свидетельствует наличие ГОСТов по статистическим методам определения доверительных, толерантных, предикционных интервалов. Актуальность проблемы подтверждается многочисленными современными научными публикациями в России и за рубежом” (Ганичева, Ганичев, 2022, стр. 212).

Проведено сравнение показателей здоровых доноров и пациентов в день операции — до и после кардиохирургических вмешательств, а также показателей прооперированных на 3 и 10 сут после операции с дооперационными показателями.

Распределение моноцитов по субпопуляциям, выявленное нами, соответствует по тенденции данным из сообщений (Титов, 2018; Аникина, Цыганкова, 2020; Hristov et al., 2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вначале исследовано относительное содержание субпопуляций клеток. Обнаружено, что содержание субпопуляций M1- и M3-моноцитов во все сроки анализа остается в пределах физиологических колебаний, не выходя за уровень нормы (рис. 1а, в).

То же отмечено и по процентному содержанию общих моноцитов (рис. 2а).

У пациентов, в сравнении с контролем, субпопуляция M2 достоверно подавлена во все исследованные сроки: до оперативного вмешательства и на 3 и 10 сут после комбинированного воздействия хирургической травмы, ИК и гемодиализации (рис. 3а), причем ее содержание до операции и на 3 и 10 сут после нее не различается между собой.

Существенно, что и субпопуляция CD4⁺-моноцитов снижена на 10 сут, а особенно на 3 сут после оперативного вмешательства, в сравнении с группой доноров, тогда как в дооперационный период находилась в пределах физиологической нормы (рис. 3в).

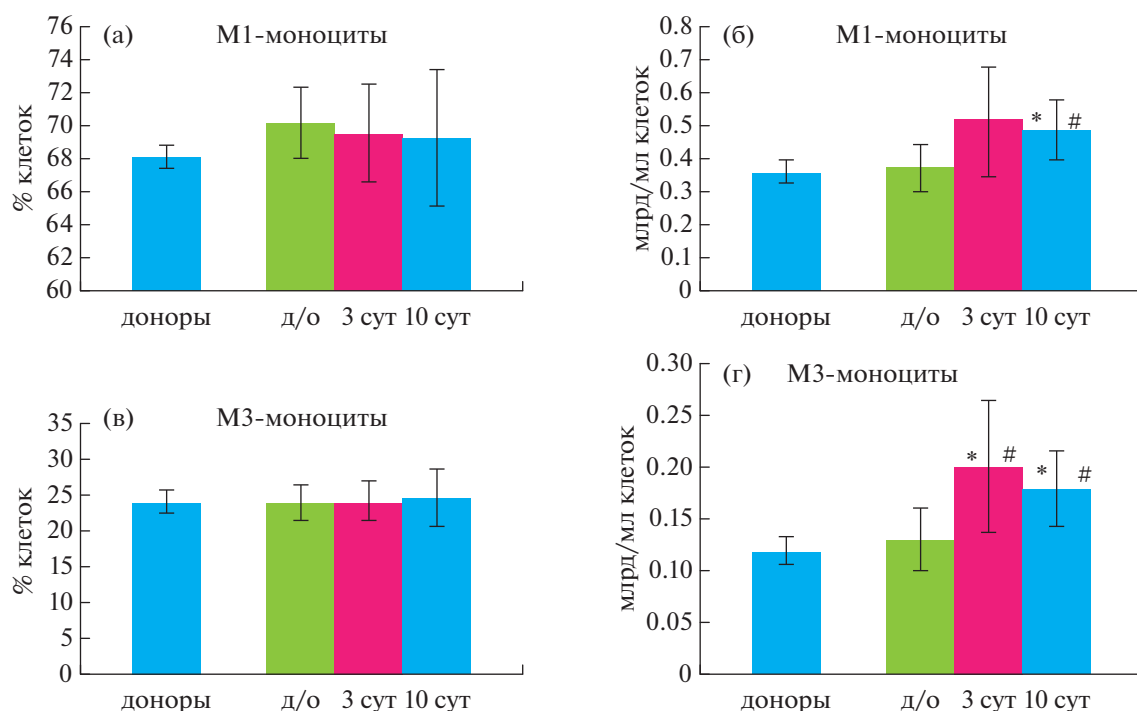


Рис. 1. Относительное (а, в) и абсолютное (б, г) количество субпопуляций М1- и М3-моноцитов в дооперационный и послеоперационный (3 и 10 сут) периоды у кардиохирургических пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству в условиях ИК и продолженной гемодиализации. Здесь и на рис. 2 и 3: * — различия в сравнении с донорами (контроль), # — различия в сравнении с дооперационным периодом, $p < 0.05$.

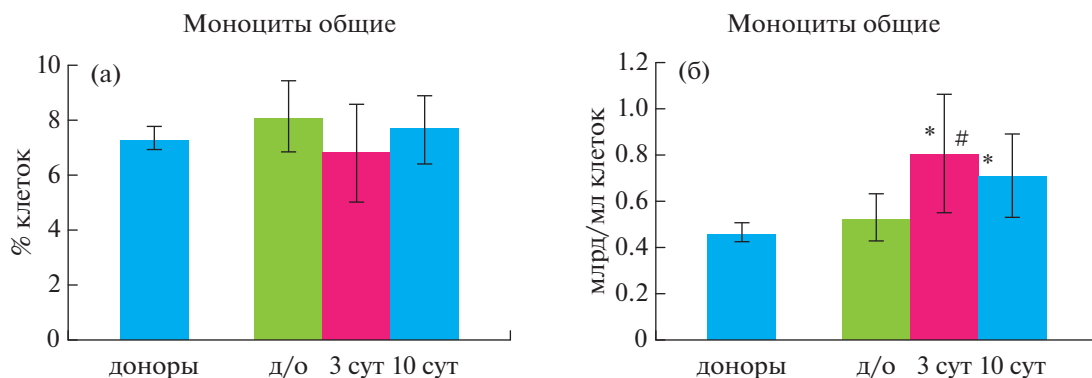


Рис. 2. Относительное (а) и абсолютное (б) количество общих моноцитов в дооперационный и послеоперационный (3 и 10 сут) периоды у кардиохирургических пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству в условиях ИК и продолженной гемодиализации.

Таким образом, если анализировать модификацию относительного содержания субпопуляций моноцитов, можно предположить, что комбинированное воздействие хирургического вмешательства, ИК и гемодиализации не сопровождается изменениями процентного содержания фагоцитарной субпопуляции М1 и патрулирующей субпопуляции М3.

Поскольку сегодня мало известно о функциональной активности субпопуляции $CD4^+$, ее относительные изменения после комбинированно-

го воздействия пока не могут быть объяснены, так как они обнаружены впервые, и еще предстоит выяснить значение этого явления.

В то же время постоянство процентного содержания общих моноцитов у пациентов в нашем исследовании также позволяет предполагать отсутствие существенных воспалительных изменений сердечно-сосудистой системы (подробное обсуждение этой идеи см. в рубрике “Обсуждение”).

Иные данные получены при сравнении у пациентов абсолютного содержания субпопуляций

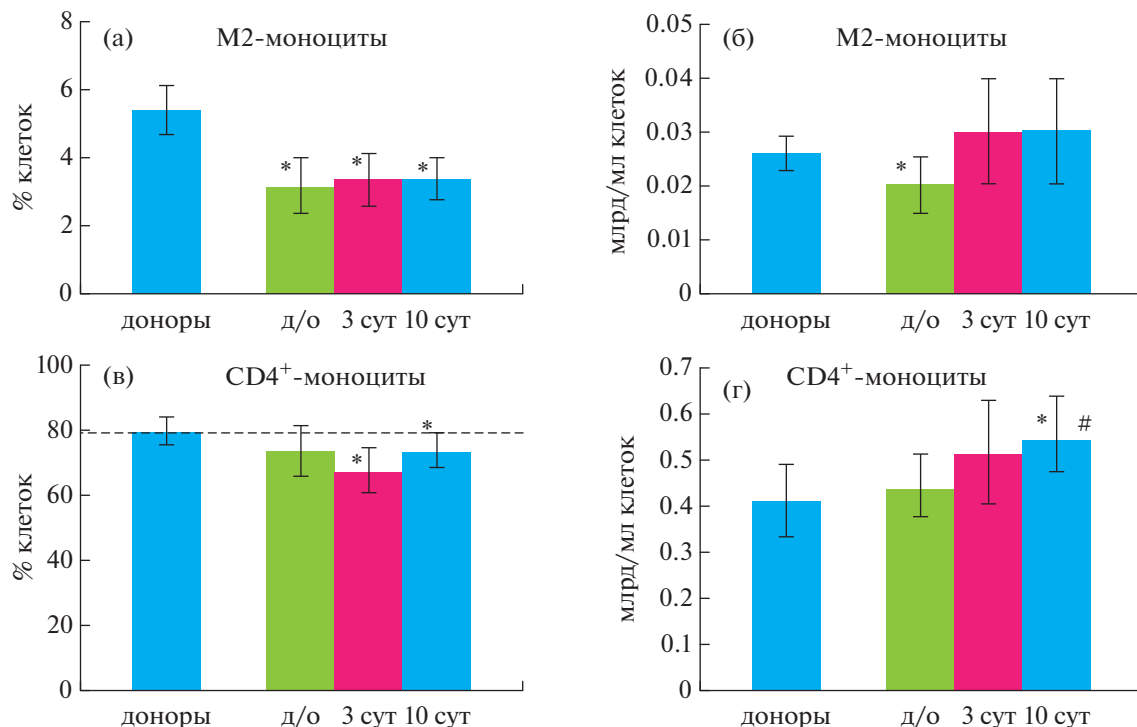


Рис. 3. Абсолютное (а, в) и относительное (б, г) количество M2- и CD4⁺-моноцитов в дооперационный и послеоперационный (3 и 10 сут) периоды у кардиохирургических пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству в условиях ИК и продолженной гемодиализации.

клеток. Так, субпопуляция M1 возрастает на 10 сут, в сравнении с донорами и показателями до операции (рис. 16). M2 достоверно снижена в дооперационный период, а далее восстанавливается до физиологической нормы на 3 и 10 сут после операции (рис. 3б). Наконец, субпопуляция M3-моноцитов резко возрастает на 3 и 10 сут, в сравнении с контролем и дооперационным периодом, тогда как до операции показатели — в пределах нормы (рис. 1г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Достаточно сложно обсуждать особенности одновременной модификации субпопуляций моноцитов при относительном и абсолютном содержании клеток, которые не всегда совпадают. Однако все эти изменения несут ценнейшую информацию о результативности комбинирования хирургического воздействия с применением ИК и продолженной гемодиализации.

На основании полученных результатов можно предположить, что комбинированное воздействие на сердечно-сосудистую систему в общем не сопровождается существенными структурно-воспалительными изменениями тканей. В отличие от ожогов, при которых не только отмечается сильнейшее системное и местное воспалительное повреждение тканей, но и развивается глубочайший дефицит M3-субпопуляции, которая является ключевой

в тканевой репарации (Земсков и др., 2023). Другие субпопуляции моноцитов резко меняются при различной кардиохирургической патологии и осложнениях.

У кардиохирургических пациентов после комбинированного воздействия операции, ИК и продолженной гемодиализации происходит достоверное нарастание субпопуляции M3 во все сроки, по сравнению с контролем и дооперационным периодом. По-видимому, организм пациентов остро нуждается в реализации репарации поврежденных тканей и в нивелировании тканевого разрушения, что обеспечивает комбинированное воздействие. В общем, таким же изменениям подверглось абсолютное содержание общих моноцитов и субпопуляции CD4⁺-моноцитов, которые также достоверно возрастали после поступления в клинику, в сравнении с показателями дооперационного уровня и контроля (рис. 2б и 3г). Результаты анализа субпопуляции моноцитов CD4⁺, как и M1, M2 и M3, получены впервые и являются уникальными. Этот вопрос, естественно, требует в перспективе детального изучения.

По мнению ряда авторов (Chapman et al., 2004), содержание общих моноцитов может оказаться более информативным, чем уровни С-реактивного белка и фибриногена и гипертензия, в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличия воспаления. В то же время отсутствие изменения % общих моноцитов у пациентов в на-

шем исследовании также позволяет предполагать отсутствие существенных воспалительных изменений сердечно-сосудистой системы.

Вместе с тем, можно думать, что оперативное вмешательство вместе с ИК и продолженной гемодиализацией способствовали восстановлению абсолютного дефицита субпопуляции M2-моноцитов, нормализуя таким образом протекание воспалительного процесса (рис. 36). При анализе относительного содержания этой субпопуляции моноцитов во все сроки исследования отмечался все тот же дефицит, который не усугублялся после применения комбинированного воздействия, что позволяет предположить отсутствие и нормализующего влияния, и существенного изменения в негативную сторону структурно-воспалительного ответа.

Важно отметить, что при сильнейшем воспалительно-деструктивном процессе при ожоговой травме, как уже говорилось, нами впервые выявлено на ограниченном контингенте пациентов развитие дефицита субпопуляции CD4⁺-моноцитов. Однако значение этого феномена, в том числе и у кардиохирургических пациентов, пока не выяснено. В связи с этим представим информацию, известную на настоящий момент, о функциональной активности этой загадочной субпопуляции моноцитов.

Антиген CD4 — мономерный трансмембранный гликопротеин, относящийся к группе иммуноглобулинов и имеющий молекулярную массу 55 кДа. В норме CD4 экспрессируется на зрелых Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и других иммунных клетках. На данный момент наиболее широко и детально описанными клетками, экспрессирующими CD4, являются Т-клетки, в частности Т-хелперы (Kawakami, 1962; Scriba et al., 1997; Borst et al., 2018; Ruterbusch et al., 2020). Экспрессия же CD4 на моноцитах, хотя и подтверждена, в современной литературе освещена поверхностно, и уже на протяжении долгого времени ее функциональная роль остается неясной (Szabo et al., 1990; Kampalath et al., 1998; Zhen et al., 2014).

Способность экспрессировать CD4 уникальна для моноцитов человека. Известно, что активация CD4 посредством взаимодействия с главным комплексом гистосовместимости класса II (МНС-II) запускает экспрессию цитокинов и дифференцировку моноцитов человека в функциональные зрелые макрофаги. CD4 является одной из мишеней ВИЧ, лигирование CD4 с помощью МНС-II повышает восприимчивость моноцитов крови к некоторым штаммам ВИЧ и способствует последующему инфицированию (Crowe et al., 1987; Ruff et al., 1987; Geleziunas et al., 1991; Zhen et al., 2014). Взаимосвязь CD4⁺-моноцитов и ВИЧ изучается давно, доказано участие CD4 в гиперпродукции IL-10. Также изучалась разница в экспрессии вирусной мРНК между популяциями CD4⁺- и CD4⁻-моноцитов. Однако тема исследований остается не-

популярной, и знания, полученные на данный момент, обрывочны и противоречивы (Kazazi et al., 1989; Ji et al., 2005).

CD4 экспрессируют и зрелые, и незрелые моноциты. Поскольку моноциты и клетки миелоидного происхождения имеют общего предшественника, предпринимались попытки исследовать клетки миелоидного лейкоза на предмет экспрессии молекул CD4. В ряде клеточных линий результат был положительным (Neudorf et al., 1989). Практического применения этому предложено не было, и дальнейших исследований экспрессии CD4 в опухолевых тканях не проводилось.

В экспериментах на животных показано, что популяция CD4⁺-моноцитов сокращается под воздействием IFN γ . Предлагалось гипотетическое объяснение эффекта (Neudorf et al., 1989), но детально механизм описан не был.

В культурах CD4⁺-моноцитов наблюдается постепенное снижение концентрации CD4. В ходе экспериментов обнаружено, что снижение экспрессии CD4 не зависит от присутствия в культуре липополисахаридов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, макрофагального колониестимулирующего фактора или IL-10. Кроме того, отрицательная регуляция не зависит от типа антикоагулянта, с которым контактировала собранная периферическая кровь, или от наличия/отсутствия лимфоцитов в культурах. Предполагается, что снижение моноцитарного CD4 связано с дифференцировкой культуральных моноцитов в макрофаги (Graziani-Bowering, Filion, 2000).

Исследована способность *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* модулировать экспрессию CD4 на моноцитах человека. Полученные данные указывают на то, что поверхностная экспрессия CD4 на моноцитах человека повышается после воздействия *C. neoformans* или *C. albicans*. GXM (glucinoxylomannan) из *C. neoformans* выделен из культуральной жидкости путем дифференциального осаждения этанолом и бромидом цетилтриметиламмония. Очищенный GXM не влияет напрямую на экспрессию CD4 на моноцитах, но избирательно уменьшает активацию CD4, индуцированную некоторыми штаммами (Pietrella et al., 1998).

Несмотря на то, что не удалось обнаружить прямого взаимодействия между CD4 и какими-либо киназами, продемонстрировано, что CD4 не является инертным остатком, наследуемым от плюрипотентного предшественника гемопоэтических стволовых клеток, общего как для лимфоидных, так и для миелоидных клеток. Вероятнее всего, CD4 — это активная сигнальная молекула, способная реагировать на различные стимулы. Так, например, установлено, что CD4⁺-моноциты способны передавать сигналы независимо от других поверхностных рецепторов. Вестерн-блот-анализ лизатов моноцитарной культуры THP-1, стимулированных анти-CD4⁺-кроличьей сывороткой, показал, что полученный белковый комплекс GST-CD4cyt взаимодействует с рядом фосфорилирован-

ных тирозинкиназ с молекулярной массой ~140, 110, 90, 85, 55 и 45 кДа (Graziani-Bowering et al., 2002).

Молекула CD4 способна взаимодействовать с МНС-II, обеспечивая таким образом работу Т-лимфоцитов. Роль экспрессии CD4 у моноцитов изучена на CD4⁺- и CD4⁻-культурах, инкубируемых со столбнячным анатоксином. Показано, что CD4⁺-моноциты могут выполнять роль антиген-презентирующих клеток и усиливать за счет этого Т-лимфоцитарную активность (Szabo et al., 1990).

Работы по исследованию CD4⁺-моноцитов на данный момент немногочисленны, а имеющиеся в них данные разрознены и неполны. Тем не менее, выводы, предлагаемые авторами рассмотренных работ, хотя и требуют уточнения, в дальнейшем могут иметь для медицины и иммунологии практическое значение. Изучение CD4⁺-моноцитов, их роли в формировании воспалительной реакции и активности в тех или иных условиях необходимо для понимания фундаментальных механизмов работы иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты анализа содержания общих моноцитов и субпопуляций M1, M2, M3, CD4⁺ позволяют предположить, что у пациентов, подвергнутых кардиохирургическому вмешательству в условиях искусственного кровообращения с применением продолженной высокообъемной управляемой гемодиализации, не происходит существенных структурно-воспалительных изменений тканей. Анализ субпопуляций моноцитов произведен впервые, полученные результаты являются уникальными.

Исследования показателей общих моноцитов и субпопуляций M1, M2, M3 широко представлены в кардиохирургии и важны как для диагностики, так и для прогнозирования исходов операций. Те или иные их изменения описаны для различной кардиологической патологии (стенозы, ишемическая болезнь сердца, фибрилляции и др.) и ее хирургии. Работы по исследованию CD4⁺-моноцитов на данный момент немногочисленны, их роль в кардиологической патологии не изучена. Все это обуславливает необходимость дальнейшего детального изучения субпопуляций моноцитов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках Программы плановых исследований НИР в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского и в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике, Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Разрешения от каждого из включенных в исследование участников и информированное добровольное согласие не требуются, поскольку пациенты подвергались исследованиям в плане оказания медицинской помощи, предусмотренной МЗ РФ в условиях стационарного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аникина Е.В., Цыганкова А.Р. Клеточные маркеры хронической обструктивной болезни легких от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы // Мед. труда пром. экол. 2020. Т. 60 (11). С. 723–726.
- Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз, 1962. 180 с.
- Ганичева А.В., Ганичев А.В. Построение доверительных интервалов на основе неравенства Чебышева и рекуррентного метода // Вестн. НГУЭУ. 2022. № 1. С. 211–223.
<https://doi.org/10.34020/2073-6495-2022-1-211-223>
- Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Матвеева В.Г. и др. Способ предупреждения развития системного воспалительного ответа у кардиохирургических пациентов после искусственного кровообращения. Патент RU 2641173 С1. Заяв. 31.10.2016. Опубл. 16.01.2018.
- Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов // Лаб. служба. 2019. Т. 8 (2). С. 36–44.
<https://doi.org/10.17116/labs2019802136>
- Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н. и др. Иммунная диагностика септических осложнений при ожогах // Успехи соврем. биол. 2015. Т. 135 (6). С. 531–541.
- Земсков В.М., Ревиншвили А.Ш., Козлова М.Н. и др. Анализ субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010 г.) // Мед. совет. 2023. Т. 17 (4). С. 8–17.
- Курбацкий А.И. Лекция 5. Доверительные интервалы. М.: МШЭ МГУ, 2020. С. 1–32.
- Ревиншвили А.Ш., Чагирев В.Н., Плотников Г.П. и др. Способ интраоперационной стабилизации гемостаза пациента при кардиохирургическом вмешательстве в условиях длительного искусственного кровообращения. Патент RU 2723752 С1. Заяв. 25.02.2019. Опубл. 17.06.2020.
- Титов Л.Б. Моноциты, макрофаги, дендритные и миелиноидные супрессорные клетки: генез, классификация, иммунобиологические свойства // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2018. Т. 15 (3). С. 363–382.
- Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Дубова Е.В., Суворов В.В. Роль модифицированной ультрафильтрации в уменьшении системных проявлений воспаления в кардиохирургии // Педиатр. 2016. Т. 7 (1). С. 106–110.
- Ярмамедов Д.М., Липатов В.А. Метод доверительных интервалов в биологических и медицинских исследованиях // Innova. 2016. № 3 (4). С. 13–14.
<https://doi.org/10.21626/innova/2016.3/03>

- Borst J., Ahrends T., Bqbała N. et al. CD4⁺ T cell help in cancer immunology and immunotherapy // *Nat. Rev. Immunol.* 2018. V. 18 (10). P. 635–647.
https://doi.org/10.1038/s41577-018-0044-0
- Chapman C.M., Beilby J.P., McQuillan B.M. et al. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis // *Stroke*. 2004. V. 35. P. 1619–1624.
- Crowe S., Mills J., McGrath M.S. Quantitative immunocytofluorographic analysis of CD4 surface antigen expression and HIV infection of human peripheral blood monocyte/macrophages // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1987. V. 3 (2). P. 135–145.
https://doi.org/10.1089/aid.1987.3.135
- Geleziunas R., Bour S., Boulerville F. et al. Diminution of CD4 surface protein but not CD4 messenger RNA levels in monocytic cells infected by HIV-1 // *AIDS*. 1991. V. 5. P. 29–33.
https://doi.org/10.1097/00002030-199101000-00004
- Graziani-Bowering G.M., Filion L.G. Down regulation of CD4 expression following isolation and culture of human monocytes // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000. V. 7 (2). P. 182–191.
https://doi.org/10.1128/CDLI.7.2.182-191.2000
- Graziani-Bowering G.M., Filion L.G., Thibault P., Kozłowski M. CD4 is active as a signaling molecule on the human monocytic cell line Thp-1 // *Exp. Cell Res.* 2002. V. 279 (1). P. 141–152.
https://doi.org/10.1006/excr.2002.5581
- Hristov M., Schmitz S., Nauwelaers F., Weber C. A flow cytometric protocol for enumeration of endothelial progenitor cells and monocyte subsets in human blood // *J. Immunol. Methods*. 2012. V. 381. P. 9–13.
- Ji J., Sahu G.K., Braciale V.L., Cloyd M. HIV-1 induces IL-10 production in human monocytes via a CD4-independent pathway // *Int. Immunol.* 2005. V. 17 (6). P. 729–736.
https://doi.org/10.1093/intimm/dxh252
- Kampalath B., Cleveland R.P., Kass L. Reduced CD4 and HLA-DR expression in neonatal monocytes // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1998. V. 87 (1). P. 93–100.
https://doi.org/10.1006/clin.1997.4505
- Kawakami Y. Autoimmune diseases // *Chiryo*. 1962. V. 44. P. 2145–2154.
- Kazazi F., Mathijs J.M., Foley P., Cunningham A.L. Variations in CD4 expression by human monocytes and macrophages and their relationship to infection with the human immunodeficiency virus // *J. Gen. Virol.* 1989. V. 70 (10). P. 2661–2672.
https://doi.org/10.1099/0022-1317-70-10-2661
- Neudorf S., DeLaat C., Jones M. Expression of the CD4 molecule on acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) cell lines // *J. Clin. Lab. Anal.* 1989. V. 3 (5). P. 312–315.
https://doi.org/10.1002/jcla.1860030510
- Pietrella D., Monari C., Retini C. et al. *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* regulate CD4 expression on human monocytes // *J. Infect. Dis.* 1998. V. 178 (5). P. 1464–1471.
https://doi.org/10.1086/314458
- Ruff M.R., Martin B.M., Ginns E.I. et al. CD4 receptor binding peptides that block HIV infectivity cause human monocyte chemotaxis. Relationship to vasoactive intestinal polypeptide // *FEBS Lett.* 1987. V. 211 (1). P. 17–22.
https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)81265-6
- Ruterbusch M., Pruner K.B., Shehata L., Pepper M. In vivo CD4⁺ T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm // *Annu. Rev. Immunol.* 2020. V. 38. P. 705–725.
https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-103019-085803
- Scriba A., Schneider M., Grau V. et al. Rat monocytes up-regulate NKR-P1A and down-modulate CD4 and CD43 during activation *in vivo*: monocyte subpopulations in normal and IFN- γ -treated rats // *J. Leukoc. Biol.* 1997. V. 62 (6). P. 741–752.
https://doi.org/10.1002/jlb.62.6.741
- Szabo G., Miller C.L., Kodys K. Antigen presentation by the CD4 positive monocyte subset // *J. Leukoc. Biol.* 1990. V. 47 (2). P. 111–120.
https://doi.org/10.1002/jlb.47.2.111
- Zhen A., Krutzik S.R., Levin B.R. et al. CD4 ligation on human blood monocytes triggers macrophage differentiation and enhances HIV infection // *J. Virol.* 2014. V. 88 (17). P. 9934–9946.
https://doi.org/10.1128/jvi.00616-14

Monocyte Subpopulations Analysis in Patients under Cardiac Surgery in Conditions of Modified Extracorporeal Circulation Using Hemodiafiltration

V. M. Zemskov^{a,*}, M. N. Kozlova^a, M. S. Solovieva^a, A. V. Balbutsky^a, N. S. Shishkina^a,
A. N. Kulikova^a, V. S. Demidova^a, A. M. Zemskov^b, V. A. Popov^a, G. P. Plotnikov^a,
A. V. Sharanda^a, R. A. Kornelyuk^a, and O. S. Vasiliev^c

^aVishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

^bBurdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

^cRussian University of Sport "GTSOLIFK", Moscow, Russia

*e-mail: arturrego@yandex.ru

In patients undergoing cardiosurgical operations under conditions of extracorporeal circulation, continued high-volume controlled hemodiafiltration was used, the content of subpopulations of monocytes M1, M2, M3, CD4⁺ monocytes and total monocytes was studied in the circulation before surgery and on days 3 and 10 after it. Previously unknown data have been discovered that can be used in the diagnosis and prognosis of cardiac surgery.

Keywords: monocyte subpopulations, extracorporeal circulation, cardiac surgery