



Л. П. ТИТОВ, В. П. КРЫЛОВ, А. Е. ГОНЧАРОВ,  
Л. И. РЕУТ, А. В. ШАФАЛОВИЧ, В. Н. ГАЙДУК,  
А. С. МУРАШКО

## МОНОНУКЛЕАРНЫЕ ФАГОЦИТЫ, РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ СТВОЛОВЫЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АНЕВРИЗМОЙ АОРТЫ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава  
Республики Беларусь, РНПЦ «Кардиология»  
Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Изучение содержания субпопуляций дендритных клеток, моноцитов, регуляторных Т-лимфоцитов, циркулирующих стволовых клеток и клеток — предшественников эндотелиоцитов у пациентов с атеросклеротической аневризмой аорты (ААА).

**Материал и методы.** Объектом исследования являлись мононуклеары периферической крови (МПК) 13 пациентов с атеросклеротической аневризмой, находившихся на консервативном лечении в РНПЦ «Кардиология». Контролем служили данные здоровых добровольцев. Субпопуляцию клеток определяли методом проточной цитометрии.

**Результаты.** У пациентов с ААА не обнаружены значимые изменения содержания миелоидных дендритных клеток по сравнению со здоровыми добровольцами. Установлено повышенное содержание плазмоцитодендритных клеток. Выявлено относительное снижение субпопуляций классических и «неклассических» моноцитов и близкое к достоверности повышение «промежуточных» моноцитов с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>. У пациентов с ААА отмечается достоверное снижение содержания регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>-</sup> Т-лимфоцитов. Характерным для ААА является повышение циркулирующих предшественников эндотелиоцитов с фенотипом CD31<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>CD117<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях в содержании субпопуляций мононуклеарных фагоцитов (повышение плазмоцитодендритных клеток и промежуточных CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноцитов), снижении уровня регуляторных Т-клеток и повышении циркулирующих предшественников эндотелиоцитов, что отражает степень их вовлеченности в патологический процесс.

**Ключевые слова:** аневризма аорты, моноциты, дендритные клетки, регуляторные Т-клетки, циркулирующие эндотелиальные клетки.

Атеросклеротические аневризмы аорты (ААА) признаны одной из серьезных причин заболеваемости и смертности человека на протяжении веков и являются актуальной проблемой медицинской науки. Частота возникновения аневризм аорты у людей в возрасте 60 лет и старше составляет около 3%. В 75% случаев аневризмы аорты возникают в ее брюшной части, в 25% случаев — в грудном отделе. Причины и механизмы формирования ААА изучены недостаточно [1, 2].

В последние годы иммуновоспалительная концепция развития аневризм сосудов находит все больше сторонников, что подкреплено многочисленными экспериментальными и клинико-лабораторными исследованиями. В сыворотке крови у пациентов с ААА выявляется широкий спектр аутоантител к антигенным детерминантам поверхностных и цитоплазматических структур гладкомышечных и эндотелиальных клеток, коллагена и эластина. Обнаруживаются антифосфолипидные антитела, а также плазматические клетки, продуцирующие антитела классов Е и G4 [3, 4]. Взаимодействие аутоантител и антигенспецифических Т-лимфоцитов с соответствующими антигенами стенки аорты инициирует локальные проявления иммунного ответа и воспаления в стенке сосудов, что ассоциируется с адгезией, миграцией и инфильтрацией всех слоев аорты нейтрофилами [5], клетками системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) (моноциты/макрофаги, дендритные клетки [6, 7]), тучными клетками [8, 9], В- и Т-лимфоцитами [10, 11]. В результате взаимодействия активационных сигналов (продукты микроорганизмов, иммунные комплексы, провоспалительные цитокины, биологически активные пептиды системы комплемента) с мембранными рецепторами клетки активируются, синтезируют и секретируют молекулярные продукты широкого спектра действия (свободные радикалы, цитокины, металлопротеазы, химазы и др.) [12, 13]. Все это приводит к многократному усилению эффекторных механизмов воспаления, интенсификации нарушения целостности стенки аорты, включая эндотелий, возникает расширение в области пораженного фрагмента, что в последующем может привести к внезапному разрыву [14].

Познание молекулярно-клеточных механизмов иммунного воспаления при ААА еще находится на начальном этапе и требует более углубленного изучения роли как отдельных клеточных элементов иммунной системы, так и всей совокупности факторов, ответственных за инициацию и прогрессию патологического процесса, равно как и факторов протективного характера, предотвращающих повреждение или способствующих восстановлению структурно-функциональной целостности сосудов. Кроме того, важным представляется поиск эффективных средств терапевтического воздействия, ингибирующих основные этапы воспаления, равно как и новых средств и клеточных технологий, обеспечивающих ремоделирование стенки аорты [15].

Целью настоящего исследования являлась оценка содержания субпопуляций клеток СМФ (дендритные клетки, моноциты), регуляторных Т-лимфоцитов и циркулирующих стволовых и эндотелиальных клеток у пациентов с атеросклеротической аневризмой нисходящего грудного и абдоминального отдела аорты.

### Материал и методы

Объектами исследования являлись ядродержащие клетки периферической крови пациентов с атеросклеротической аневризмой нисходящего грудного и абдоминального отдела аорты (в том числе и в послеоперационном периоде), находящихся на консервативном лечении, — основная группа. Всего исследованы образцы крови 13 пациентов (табл. 1).

Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев — сотрудники РНПЦ эпидемиологии и микробиологии и БГМУ в возрасте от 54 до 68 лет. Периферическую (венозную) кровь в объеме 10 мл забирали в стерильные полипропиленовые пробирки с антикоагулянтом в РНПЦ «Кардиология». Пробы крови доставляли в лабораторию в течение 1—2 ч с момента забора.

Для определения иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови использовали цельную венозную гепаринизированную кровь. К моноклональным антителам (CD19, CD20, CD16, CD3, CD56, CD1c, CD141, CD11c, CD123, CD14, CD4, CD25, CD127, CD34, CD45, CD133, CD31 и CD117) добавляли 50—200 мкл крови, инкубировали 15 мин при температуре 4°C. Затем лизировали эритроциты раствором хлорида аммония на протяжении 10—15 мин при температуре 18—25°C. Клетки осаждали центри-

Таблица 1

### Характеристика пациентов основной группы

№ пациента	Возраст, лет	Диагноз	Длительность лечения, мес
1	73	Аневризма брюшной аорты (АБА)	3
2	65	АБА	8
3	58	Аневризматическое расширение торако- и абдоминального отдела	2
4	64	АБА	5
5	76	АБА	3
6	68	Аневризматическое расширение торако- и абдоминального отдела	2
7	80	АБА	4
8	82	АБА	7
9	68	АБА	0
10	53	АБА	
11	65	Хроническая аневризма грудного отдела аорты	1
12	73	Аневризма всей аорты	3
13	52	АБА	5

фугированием 5 мин при 250 g, супернатант удаляли, а клетки суспендировали в 200—300 мкл буфера DPBS.

Учет результатов иммунофенотипирования проводили на проточном цитофлюориметре «FACSCanto II» («BD», США) с использованием программного обеспечения «FACSDiva» версии 7.

На рис. 1 и 2 приведен пример анализа содержания субпопуляций моноцитов и дендритных клеток в периферической крови.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы STATISTICA («StatSoft», США), версия 10. Использовали преимущественно непараметрические методы анализа. Результаты исследования признавали статистически достоверными, если уровень статистической значимости не превышал 0,05 (P<0,05).

### Результаты и обсуждение

У пациентов с аневризмой абдоминального и торакоабдоминального отдела аорты исследованы основные клеточные компоненты естественного иммунитета — субпопуляции моноцитов, дендритных клеток, регуляторных Т-лимфо-

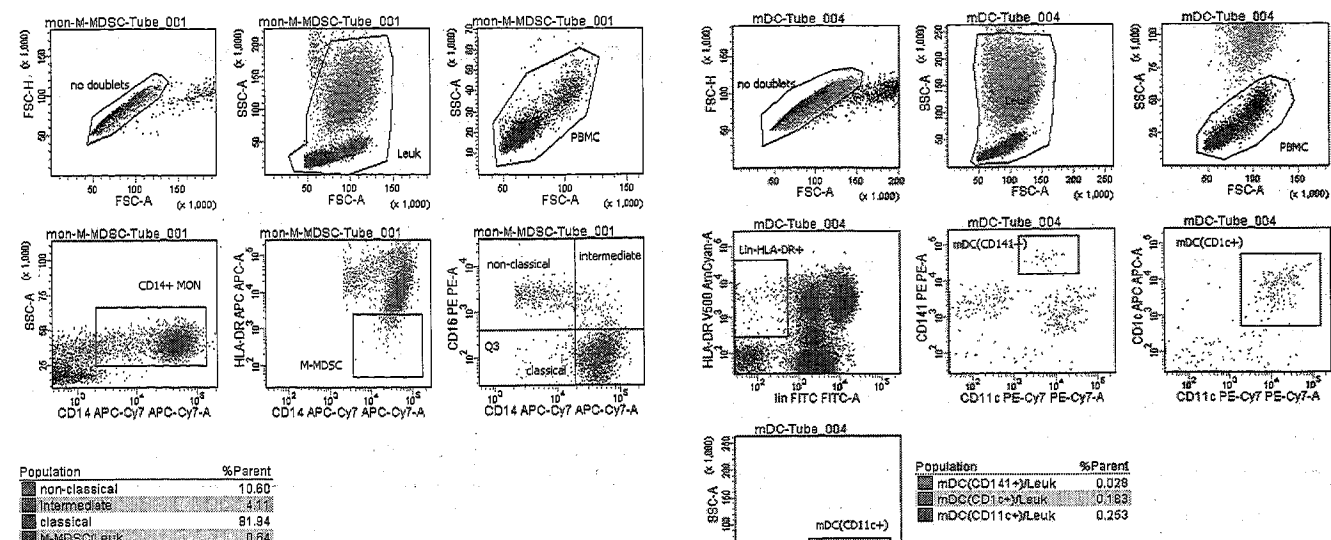


Рис. 1. Гейтирование моноцитов

цитов, циркулирующих стволовых и эндотелиальных клеток. Указанные клеточные элементы характеризуются тесными взаимосвязями в реализации механизмов естественного иммунитета и специфического иммунного ответа при разнообразных иммунопатологических состояниях, включая сердечно-сосудистые заболевания.

Из миелоидного гемопоэтического предшественника происходят мДК, имеющие фенотип lin<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>. Стимуляция их индукторами созревания вызывает синтез ИЛ-6, ИЛ-12, гамма-интерферона и альфа-ФНО, которые обеспечивают дифференцировку CD4<sup>+</sup> клеток в Т-хелперы 1-го типа.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют, что медианные значения содержания субпопуляций мДК lin<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>, в том числе их CD141<sup>+</sup> и CD1c<sup>+</sup> субпопуляций в группе обследованных пациентов несколько сниже-

Рис. 2. Гейтирование миелоидных дендритных клеток (мДК)

ны по сравнению с показателями у здоровых добровольцев. Однако различия между данными обследованных контрольной группы и основной группы являются недостоверными (P>0,05).

Что касается плазмациитоидных дендритных клеток (пДК) с иммунофенотипом lin<sup>-</sup>CD123<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, то их содержание в периферической крови у пациентов основной группы значительно снижено по сравнению с данными здоровых добровольцев (почти в 2 раза) (P=0,024). Известно, что пДК развиваются из CD34<sup>+</sup> гемопоэтических предшественников лимфоидного происхождения и по морфологии напоминают плазматические клетки. Они экспрессируют альфа-цепь рецептора ИЛ-3 (CD123), TLR9, секретируют ИЛ-4, ИЛ-10, альфа- и бета-

Таблица 2

Содержание субпопуляций дендритных клеток и регуляторных Т-клеток в периферической крови у обследованных пациентов

Субпопуляция лейкоцитов	Основная группа	Контрольная группа	P
CD11c <sup>+</sup> мДК, % ·10 <sup>6</sup> /мл	0,203 [0,112—0,422] 0,013 [0,006—0,029]	0,255 [0,210—0,380] 0,016 [0,012—0,022]	0,094 0,411
CD1c <sup>+</sup> мДК, % ·10 <sup>6</sup> /мл	0,084 [0,041—0,177] 0,007 [0,003—0,010]	0,139 [0,095—0,156] 0,008 [0,006—0,012]	0,143 0,353
CD141 <sup>+</sup> мДК, % ·10 <sup>6</sup> /мл	0,021 [0,007—0,039] 0,0016 [0,0004—0,0027]	0,025 [0,02—0,028] 0,002 [0,001—0,002]	0,490 0,822
пДК, % ·10 <sup>6</sup> /мл	0,13 [0,02—0,36] 0,01 [0,001—0,024]	0,320 [0,234—0,476] 0,021 [0,012—0,028]	0,004 0,024
CD4 <sup>+</sup> CD25hiCD127 <sup>-</sup> регуляторные Т-клетки, % ·10 <sup>6</sup> /мл	3,7 [1,5—5,6] 0,054 [0,039—0,098]	5,29 [3,32—7,01] 0,1 [0,052—0,170]	0,082 0,037

интерфероны, поддерживают дифференцировку наивных Т-клеток в направлении CD4<sup>+</sup> Th2-типа.

Следует также отметить, что у пациентов с аневризмой абдоминальной аорты выявлено достоверное снижение абсолютного содержания регуляторных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD25hiCD127<sup>-</sup>), обладающих супрессорными свойствами (P=0,037), что указывает на возможную роль нарушения их регуляторной функции при данной патологии. Как известно, нормальное и повышенное содержание данной популяции регуляторных Т-клеток оказывает протективный эффект при иммуновоспалительных заболеваниях, включая ААА.

Результаты исследования содержания субпопуляций моноцитов периферической крови свидетельствуют о наличии определенной динамики в изменении соотношения «классических», «неклассических» и «промежуточных» типов клеток. Как видно из табл. 3, основной субпопуляцией моноцитов крови являются классические моноциты, экспрессирующие CD14 и не экспрессирующие молекулу CD16 (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>). Содержание данной субпопуляции моноцитов у

пациентов с ААА снижено (P=0,028). Различия в содержании субпопуляции «промежуточных» моноцитов (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) в периферической крови у пациентов с данными контрольной группы статистически недостоверны (P>0,05).

В то же время очевидно, что у пациентов с аневризмой аорты имеет место некоторое повышение содержания «неклассических» моноцитов с иммунофенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, что подтверждается данными литературы о повышенной экспрессии моноцитами периферической крови молекулы CD16 [16].

Аортиты инфекционной и неинфекционной природы характеризуются выраженным апоптозом клеток эндотелия, их слушиванием и циркуляцией в периферической крови. Повышенное содержание в периферической крови циркулирующих эндотелиоцитов является маркером поражения сосудистого русла при острых и хронических инфекционных заболеваниях, аневризмах аорты и остром коронарном синдроме.

Результаты исследования циркулирующих стволовых клеток и предшественников эндотелиоцитов, представленные в табл. 4, свидетельствуют об отсутствии существенных отклонений

Таблица 3

Содержание субпопуляций моноцитов в периферической крови у обследованных пациентов

Субпопуляция моноцитов	Основная группа	Контрольная группа	P
«Классические» (CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> ), % ·10 <sup>6</sup> /мл	91,5 [90,3—93,2] 0,358 [0,279—0,891]	87,8 [84,05—90,5] 0,402 [0,353—0,521]	0,028 0,978
«Промежуточные» (CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> ), % ·10 <sup>6</sup> /мл	4,4 [3,3—6,2] 0,028 [0,012—0,04]	3,5 [2,1—6,0] 0,016 [0,01—0,026]	0,215 0,128
«Неклассические» (CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> ), % ·10 <sup>6</sup> /мл	1,8 [1,1—2,8] 0,014 [0,003—0,021]	3,5 [1,6—5,8] 0,019 [0,006—0,028]	0,059 0,135

Таблица 4

Содержание ГСК и циркулирующих клеток эндотелия сосудов у обследованных пациентов

Субпопуляция клеток, %	Основная группа	Контрольная группа	P
CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> ГСК	0,025 [0,013—0,032]	0,024 [0,016—0,033]	0,879
CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> CD133/2 <sup>+</sup> ГСК	0,02 [0,01—0,025]	0,018 [0,011—0,022]	0,939
CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> CD117 <sup>+</sup> ГСК	0,005 [0,004—0,007]	0,007 [0,006—0,008]	0,222
CD31 <sup>+</sup> CD45 <sup>-</sup> CD133 <sup>-</sup> циркулирующие эндотелиальные клетки	0,592 [0,559—0,722]	0,753 [0,436—1,364]	0,894
CD31 <sup>+</sup> CD45 <sup>-</sup> CD34 <sup>+</sup> циркулирующие эндотелиальные клетки	0,301 [0,22—0,549]	0,325 [0,120—1,337]	0,953
CD31 <sup>+</sup> CD45 <sup>-</sup> CD117 <sup>+</sup> CD133 <sup>+</sup> циркулирующие клетки-предшественники	0,013 [0,004—0,014]	0	0,001
CD31 <sup>+</sup> CD45 <sup>-</sup> CD117 <sup>+</sup> CD133 <sup>+</sup> циркулирующие клетки-предшественники	0,003 [0,001—0,006]	0	0,042
CD31 <sup>+</sup> CD45 <sup>-</sup> CD117 <sup>+</sup> CD133 <sup>+</sup> циркулирующие клетки-предшественники	0 [0—0,001]	0,001 [0—0,001]	0,751

от нормы у пациентов содержания гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) ( $P > 0,05$ ). Однако эти данные свидетельствуют о достоверном увеличении содержания циркулирующих в периферической крови предшественников эндотелиоцитов с фенотипом  $CD31^+CD117^+CD133^+$  ( $P=0,001$ ) и  $CD31^+CD117^-CD133^+$  ( $P=0,042$ ).

СМФ исторически включает моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Несмотря на некоторые различия в антигенном профиле этих клеточных популяций, они в целом экспрессируют близкие по профилю молекулы, включая молекулы гистосовместимости, костимуляторные и коингибиторные молекулы, паттерно-ассоциированные рецепторы, молекулы атрезии и др. [16].  $CD16^+$ , несущие моноциты при воспалительном ответе, рекрутируются в участки воспаления и дифференцируются в дендритные клетки и макрофагоподобные клетки с эффекторными функциями процессинга и презентации антигенов [17]. Тканевые моноциты, макрофаги и дендритные клетки в зависимости от их функциональных свойств способны взаимодействовать с субпопуляциями  $CD4^+$  ( $Th1/Th2$ ) и  $CD8^+$  Т-лимфоцитами, определяя их дальнейшую дифференцировку и, следовательно, характер иммунного ответа [16].

Полученные в результате выполненного исследования данные свидетельствуют об изменении ряда параметров естественного иммунитета у пациентов с аневризмой аорты. Содержание в крови у пациентов мДК, экспрессирующих поверхностные маркеры  $CD11c^+$  (молекула межклеточной адгезии — интегрин),  $CD1c^+$  (BDCA-1, HLA-подобная молекула, связывает липидные антигены),  $CD141^+$  (BDCA-3), достоверно не отличалось от такового у лиц из контрольной группы ( $P > 0,05$ ). Дендритные клетки являются гетерогенной популяцией антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения. В зависимости от происхождения и паттерна экспрессируемых ими поверхностных молекул они подразделяются на миелоидные и плазмоцитозидные дендритные клетки. Миелоидные дендритные клетки ( $CD11c^+$ ) происходят из общего миелоидного гемопоэтического предшественника, не экспрессируют маркеры других клеток иммунной системы. Они активно захватывают, процессируют и экспонируют на поверхности мембраны чужеродные антигены в комплексе с молекулами HLA I и II классов [16]. Вместе с тем у пациентов с аневризмами и рас-

ширением аорты выявлено достоверное более низкое содержание пДК ( $P < 0,05$ ). Эти клетки характеризуются избыточной продукцией альфа-интерферона, стимулирующего механизмы аутоиммунных процессов [16]. У пациентов с аневризмами аорты выявлено снижение содержания и функциональной активности (продукции альфа-интерферона и фактора некроза опухоли) пДК [18]. Моноциты периферической крови на основе экспрессии  $CD14$  и  $CD16$  поверхностных молекул представляются гетерогенной транзитной популяцией, восполняющей и замещающей тканевые макрофаги и дендритные клетки. На этой основе моноциты классифицируют на  $CD14^{++}CD16^-$  «классические»,  $CD14^{++}CD16^+$  «промежуточные» и  $CD14^{++}CD16^{++}$  «неклассические». В исследовании G. Ghiglotti и соавт. установлено повышенное содержание «промежуточных»  $CD14^{++}CD16^+$  моноцитов периферической крови у пациентов с аневризмой аорты [6]. Выявленные изменения субпопуляционного состава моноцитов указывают на их участие в развитии локального воспалительного процесса.

Клетки СМФ экспрессируют рецепторы для факторов роста эндотелия и таким образом поддерживают образование и рекрутирование в сосудистое русло предшественников эндотелиоцитов. Субпопуляция  $CD14^+CD16^+$  моноцитов, экспрессирующая хемокиновый рецептор CCR2, характеризуется противовоспалительными свойствами, способствует депозиции коллагена. Неоваскуляризация является механизмом репарации при ишемии и включает три процесса — ангиогенез, артериогенез и васкулогенез [19]. Клетки СМФ и регуляторные Т-лимфоциты вовлечены как в процессы повреждения эндотелия аорты, так и в процессы его репарации.

Показано, что циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток являются высокоэффективными в терапии кардиоваскулярных заболеваний, включая аневризмы аорты [20]. Полученные в результате исследования данные указывают на повышенное содержание в периферической крови у пациентов с аневризмами аорты циркулирующих предшественников эндотелиоцитов с фенотипом  $CD31^+CD117^+CD133^+$  и  $CD31^+CD117^-CD133^+$ , что указывает как на интенсивность повреждения эндотелия сосудов, так и на активацию процессов ремоделирования сосудистой стенки с возможностью восстановления структурно-

функциональной полноценности при консервативной терапии заболевания.

Патоморфологические исследования при ААА показали наличие утончения меди аорты с уменьшением содержания гладких мышц сосудов и деструкцией внеклеточного матрикса, обусловленных воспалением, оксидативным стрессом и протеолизом, а также образованием мелких интрамуральных тромбов, способствующих нарушению целостности эндотелия [21]. Эндотелиальные клетки играют важную роль в обеспечении структурно-функциональной целостности сосудов, контроле воспаления, тромбоза, а также состояния муральных клеток и матриксного компонента. Апоптоз эндотелиоцитов ассоциируется с активацией образования тромбина, адгезией тромбоцитов и тромбообразованием, что нарушает трофику компонентов стенки сосудов и приводит к уменьшению ее толщины. Одновременно у пациентов с ААА отмечается повышенное содержание в периферической крови циркулирующих предшественников эндотелиоцитов, что косвенно указывает как на ускоренное образование их в костном мозге, так и на востребованность в очагах повреждения [22]. Циркулирующие эндотелиальные клетки характеризуются рядом поверхностных маркеров:  $CD31^+$  (молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия — PECAM-1),  $CD34$  — молекула сиаломуцина (мукозиалина),  $CD105$  — молекула рецептора трансформирующего фактора роста или эндоглина,  $CD144$  — молекулы кадгерина эндотелия сосудов,  $CD146$  — молекула рецептора ламинина (Muc18),  $CD202b$  — молекула рецептора тирозиновой киназы (Tie2),  $CD309$  — рецептор фактора роста 2 эндотелия сосудов. Исследование указанных маркеров на поверхности клеток позволяет анализировать содержание и иммунофенотип циркулирующих в крови у пациентов эндотелиоцитов и их предшественников, а также стандартизовать культуры клеток для проведения клеточной терапии у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, включая ААА [22].

Перспективным представляется использование метода эндоваскулярной терапии ААА биомедицинским клеточным продуктом на основе зрелых эндотелиоцитов аорты или предшественников эндотелиальных клеток с целью усиления реэндотелизации аорты, контроля воспаления, усиления обменных и регенератив-

ных процессов, сопровождающихся укреплением стенки аорты и снижением риска ее разрыва. Так, известно, что разработан метод эндоваскулярной клеточной терапии у пациентов с ААА посредством введения аутологичных стволовых клеток, полученных из костного мозга, жировой ткани или периферической крови пациентов для восстановления слоя гладкомышечных волокон [23, 24]. Данный тип клеточной терапии сопровождается угасанием воспалительной реакции, укреплением стенки аорты. При этом наблюдается угнетение активности ферментов, разрушающих эластиновые волокна стенки аорты. Восстановление численности гладкомышечных клеток способствует ускорению синтеза эластина и формированию сети эластиновых волокон, окружающих стенку аорты. С целью угнетения воспалительной реакции и оказания иммуномодулирующего эффекта применяются иммуноглобулины для внутривенного введения. Некоторые авторы рекомендуют назначать пациентам с ААА иммуноглобулины класса G для внутривенного введения, что также ингибирует воспалительную реакцию, способствует выведению микробных антигенов, оказывает иммуномодулирующий эффект на В- и Т-системы лимфоцитов [16, 25].

Таким образом, иммунологический мониторинг содержания в периферической крови субпопуляций клеток СМФ, регуляторных Т-лимфоцитов, стволовых клеток и предшественников эндотелиоцитов позволяет оценить активность воспалительного процесса и повреждений в сосудистом русле пациента, а также эффективность комплексной нехирургической консервативной терапии ААА. Методы нехирургической консервативной терапии, включая клеточную терапию, могут быть существенно расширены, особенно в тех случаях, когда использование хирургических методов противопоказано. Тенденция к старению населения планеты делает это направление научных исследований в кардиологии весьма востребованным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hallett J. W. Jr. // *Heart Dis. Stroke.* — 1992. — № 1. — P. 303—308.
2. Krylov V. P., Titov L. P., Mrochek A. G., et al. // *Health.06.2014.* Doi.10.42423.
3. Qian Q., Kashani K. B. // *N. Eng. J. Medicine.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1121—1123.
4. Kasashima S., Zen Y. // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 23. — № 1. — P. 18—23.

5. Houard X., Touat Z., Ollivier V., et al. // *Cardiovasc. Res.*— 2009.— Vol. 82.— P. 532—541.
6. Ghiglotti G., Barisione C., Garibaldi S., et al. // *Dis. markers.*— 2013.— Vol. 34, № 2.— P. 131—142.
7. Samadzadeh K., Chun K., Nguyen A., et al. // *J. Surg. Res.*— 2014.— Vol. 19, Iss. 1.— P. 328—334.
8. He A., Shi G. // *Current Pharmaceutical Desing.*— 2015.— Vol. 19, № 6.— P. 1114—1125.
9. Shi G., Lindholt J. // *Current Vascular Pharmacology.*— 2015.— Vol. 11, Iss. 3.— P. 1570—1611.
10. Bing-Jie L., Jing L., Xiang C. // *Life Science.*— 2014.— Vol. 57, № 8.— P. 795—801.
11. Jevallee H., Tang T., Cheng X. // *North Am. J. Med. Sci.*— 2011.— Vol. 4, № 4.— P. 178—182.
12. Wang J., Chen J., Chen C., et al. // *Am. J. Immunol.*— 2012.— Vol. 8, № 2.— P. 27—32.
13. Liao M., Liu C.-L., Ly B.-J., et al. // *Ann. Medicine.*— 2015.— Vol. 47, № 3.— P. 245—252.
14. Lindholt L., Shi G. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2006.— Vol. 31.— P. 453—463.
15. Krylov V. P., Titov L. P., Gaiduk V. N., et al. // *World J. Cardiovasc. Surg.*— 2015.— Vol. 5, № 5.— P. 91—101.
16. Тумов Л. П. Иммунология: терминологический словарь.— М, 2008.
17. Boltjes A., van Wijk F. // *Front. Immunol.*— 2014.— Vol. 5.— P. 131.
18. Roquilly A., Braudeau C., Cinotti R., et al. // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8, № 8.— e71639.
19. Jaipersad A. S., Lip G. Y., Silverman S., Shantsila E. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2014.— Vol. 63, № 1.— P. 1—11.
20. Asahara T., Kawamoto A., Masuda H. // *Stem cells.*— 2011.— Vol. 29, № 11.— P. 1650—1655.
21. Frank G., Dai J., Fife A., Ngo S. et al. // *Circulation.*— 2013.— Vol. 127.— P. 1877—1887.
22. Yoder M. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2010.— Vol. 30.— P. 1094—1103.
23. Yamawaki-Ogata A., Hashizume R., Fu X.-M., et al. // *World J. Stem Cells.*— 2014.— Vol. 6, № 3.— P. 278—287.
24. Tian X., Fan J., Yu M., et al. // *PLoS One.*— 2014.— Vol. 9, № 9.— e108105.
25. Lin M. T., Sun L. C., Wu E. T., et al. // *Arch. Dis. Child.*— 2015.— Vol. 100, № 6.— P. 542—547.

Поступила 10.11.15

#### MONONUCLEAR PHAGOCYTES, REGULATORY T-LYMPHOCYTES, CIRCULATING STEM, AND ENDOTHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC AORTIC ANEURYSM

L. P. Titov, V. P. Krylov, A. Ye. Hancharou, L. I. Reut, A. V. Shafalovich, V. N. Gayduk, A. S. Murashko

**Objective.** The aim of the study consisted in investigating the levels of dendritic cells and monocyte subsets, T-regulatory lymphocytes, circulating stem cells, and endothelial progenitor cells in patients with atherosclerotic aortic aneurysm (AAA).

**Materials and methods.** Peripheral blood mononuclear cells of 13 patients with atherosclerotic aneurysms on conservative treatment in the RRPC of Cardiology served the objects of the study. Values of healthy volunteers were used as the control. The subpopulation of the cells was determined in the multicolor flow cytometric analysis. Statistical processing was performed using Statistica 10 software, the results were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** No significant deviations in the myeloid dendritic cells (DC) levels were found in the AAA patients when compared with the volunteers' values. However, the plasmacytoid DCs (CD123<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) levels were increased ( $p < 0.05$ ). The classic and non-classic monocyte subpopulations values were found to be relatively lower and the intermediate monocytes of the CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> phenotype were found to be increased the increase nearing the reliable one. The regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>+</sup> T-lymphocytes amounts were noted to be reduced significantly in the AAA patients ( $p < 0.05$ ). The circulating endothelial progenitor cells of the CD31<sup>+</sup>CD45-CD117<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> phenotype increasing was found to be specific for the AAA patients ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The results show significant changes in the plasmacytoid DC, T-regulatory cells, and classical monocytes counts (increase of the plasmacytoid dendritic cells and intermediate CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes levels), the regulatory T-cells level reduction and the circulating endothelial progenitors cells count increase reflecting the degree of their involvement in the pathological process.

**Key words:** aortic aneurysm, monocytes, dendritic cells, regulatory T-cells, circulating endothelial progenitor cells.

#### Адрес для корреспонденции:

Титов Леонид Петрович.  
РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.  
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 237-69-98.