

УДК 616.127-092.19

*В.В. Базарный¹, Е.А. Партылова²,
Ю.В. Шилко², К.В. Кондрашов²*

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

¹ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² Свердловская областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*V.V. Bazarnyi¹, E.A. Partylova²,
Yu. V. Shilko², K.V. Kondrashov²*

CLINICAL ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF NEUTROPHILS IN ISCHEMIC HEART DISEASE

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Sverdlovsk regional clinical hospital N1, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Цель работы — сравнительная оценка количественных и функциональных параметров нейтрофилов крови у пациентов с разными формами ИБС. **Материалы и методы.** У пациентов с острым инфарктом миокарда и хронической ИБС определяли количество нейтрофилов, содержание в них миелопероксидазы методом проточной цитометрии, неферментных катионных белков цитохимическим способом, уровень маркеров повреждения миокарда в иммунохимических тестах. **Результаты.** Установлено повышение уровня нейтрофилов, в том числе молодых форм, с одновременным снижением уровня внутриклеточной миелопероксидазы. Эти изменения были более выражены при остром инфаркте миокарда, чем при хронической ИБС. Показана положительная корреляционная связь между содержанием миелопероксидазы и неферментных катионных белков с концентрацией тропонина. **Заключение.** Исследование нейтрофилов периферической крови методом проточной цитометрии с определением внутриклеточной миелопероксидазы может рассматриваться в качестве дополнительного инструмента лабораторной диагностики ИБС.

Ключевые слова: нейтрофилы, миелопероксидаза, ИБС

Abstract. The aim of the work is a comparative assessment of quantitative and functional parameters of blood neutrophils in patients with different forms of ischemic heart disease (IHD). **Materials and methods.** In patients with acute myocardial infarction and IHD disease, the number of neutrophils, the content of myeloperoxidase in them by flow cytometry, non-enzyme cationic proteins by cytochemical method, the level of markers of myocardial damage in immunochemical tests were determined. **Results.** An increase in the level of neutrophils, including band forms, with a decrease in the level of intracellular myeloperoxidase was established. These changes were more significant in acute myocardial infarction than in IHD. The positive correlation of the myeloperoxidase level and non-enzyme cationic proteins with troponin concentration is shown. **Conclusion.** The study of peripheral blood neutrophils by flow cytometry with the determination of intracellular myeloperoxidase can be considered as an additional tool for laboratory diagnosis of ischemic heart disease.

Keywords: neutrophils, myeloperoxidase, ischemic heart disease

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Базарный Владимир Викторович
vlad-bazarny@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Bazarnyi Vladimir Viktorovich
vlad-bazarny@yandex.ru

Дата поступления 27.10.2018

Received 27.10.2018

Образец цитирования:

Базарный В.В., Партылова Е.А., Шилко Ю.В., Кондрашов К.В. Клиническая оценка морфофункциональных особенностей нейтрофильных гранулоцитов при ишемической болезни сердца. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №5, с. 684–690, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-684-690

For citation:

Bazarnyi V.V., Partylova E.A., Shilko Yu.V., Kondrashov K.V. Clinical assessment of morphological and functional features of neutrophils in ischemic heart disease. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 5, pp. 684–690. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-684-690 (In Russ)

Нейтрофильный лейкоцитоз был одним из первых лабораторных симптомов острого инфаркта миокарда (ОИМ). Однако в силу низких диагностических характеристик (чувствительность и специфичность) он не используется в настоящее время в клинической практике. Тем не менее, нейтрофилы по современным представлениям играют ключевую роль в воспалительных/иммунологических механизмах повреждения миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Эти данные не только расширяют наши представления о патогенезе ИБС, но и имеют существенное клиническое значение. В частности, установлено, что аккумуляция нейтрофилов в стенках коронарных артерий повышает риск летальности у пациентов с ОИМ [3]. С другой стороны, нейтрофилы участвуют в ремоделировании сердца после инфаркта, формировании неоинтимы после ангиопластики [4]. Несмотря на то, что в настоящее время существуют устоявшиеся представления о лабораторной диагностике ОИМ, у некоторых больных с высоким риском острого коронарного синдрома (ОКС) и отсутствием подъема сегмента ST, уровень тропонинов T и I нормален, или уровень повышен у пациентов без ОИМ. Поэтому актуальность поиска дополнительных биомаркеров повреждения миокарда сохраняется, в частности, в диагностике ОКС при отрицательном тропониновом тесте или невыраженных изменениях ЭКГ [5, 6]. На роль одного из таких маркеров претендует миелопероксидаза (МПО) — фермент, содержащийся в нейтрофилах и появляющийся при их разрушении в сыворотке. Данный показатель используется в оценке развивающейся при ИБС воспалительной реакции и в качестве независимого предиктора раннего риска инфаркта миокарда и других кардиальных событий [7, 8, 9]. В отечественной практике тест определения МПО в сыворотке для диагностики ИБС пока не нашел применения и не получил должной клинической оценки. Между тем, остается нерешенным вопрос о значении определения уровня внутриклеточной МПО при различных формах ИБС, что и определило цель данной работы — провести сравнительную оценку количественных и функциональных параметров нейтрофилов крови у пациентов с разными формами ИБС.

Материалы и методы

Работа основана на анализе клинико-лабораторных и иммунологических данных 46 пациентов с диагнозом хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), стенокардия II-III функциональный класс, и 21 пациента диагнозом острый инфаркт миокарда, поступивших в ГУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга (руководитель центра — д.м.н. Идов Э.М.). Выраженность стенокардии определялась по классификации CCS, определение сердечной недостаточности по стадиям осуществлялось согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1964). Диагноз верифицировали согласно стандартным критериям — клинические симптомы, ЭКГ исследование, лабораторные маркеры в соответствии с классификацией ВОЗ, 1989 [10]. До начала медикаментозной терапии диагноз был подтвержден коронароангиографией. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров. Группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам (средний возраст — 53,5 и 53,0 года, соотношение мужчины/женщины — 1,9 и 2,4 соответственно).

Комплекс лабораторных тестов включал клинический анализ крови (Cell Dyne 3500) с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы по стандартной методике и последующим расчетом ядерного индекса нейтрофилов (соотношение палочкоядерных и сегментоядерных форм). В сыворотке крови иммунохимическими методами определяли содержание аминотерминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида — NT-proBNP (Elecsys, Hoffman la Roche, Швейцария) и тропонина (полуколичественный иммунохроматографический метод, Hoffman la Roche, Германия).

Содержание цитоплазматической МПО в нейтрофилах оценивали методом проточной цитофлуориметрии. Для этого клетки периферической крови подвергались процедуре пермобилизации с использованием набора IntroPrep (Beckman Coulter, США), затем окрашивались четырехцветной комбинацией моноклональных антител (МКАТ) к МПО/CD79a/CD3/CD45 конъюгированных с флуоресцентными красителями FITC/PE/ECG/PC5 соответственно (Beckman Coulter, США). Окрашенные образцы анализирова-

ли на проточном цитометре FC 500 (Beckman Coulter, США) с помощью мультипараметрического анализа (рисунок 1).

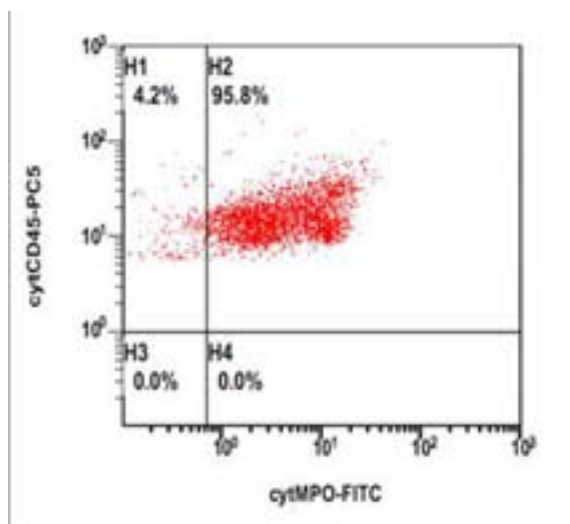


Рис. 1. Двухпараметрическая гистограмма распределения нейтрофилов периферической крови, содержащих внутриклеточную миелопероксидазу, полученная в результате многоцветного анализа с использованием комбинации моноклональных антител MPO/CD79a/CD3/CD45. Анализ проводился с использованием гейтирования по CD45.

Fig. 1. Two-parameter histogram of the distribution of peripheral blood neutrophils with intracellular myeloperoxidase resulting multi-color analysis using a combination of monoclonal antibodies MPO/CD79a/CD3/CD45. The analysis was carried out using CD45 gating.

Данный тест основан на способности МКАТ специфически взаимодействовать с дискретными антигенными детерминантами, экспрессированными как на поверхности лейкоцитов, так и внутри клетки. Это позволяло вести идентификацию и подсчет % клеток, содержащих внутриклеточную МПО в нейтрофилах. Популяцию нейтрофилов выделяли при помощи гетерогенного гейтирования (область событий, имеющих низкую флуоресценцию CD45-PC5 и высокий уровень сигнала светорассеяния под углом 90° (SS).

Учитывая то, что интенсивность флуоресценции от каждой конкретной клетки зависит от количества меченых МКАТ, связавшихся со специфическими антигенами на поверхности клетки или внутри нее, то средняя интенсивность флуоресценции популяции клеток (MFI) может служить количественным критерием, характеризующим экспрессию антигенов (плотность рецепторов) на клетке или внутри нее.

Неферментные катионные белки (НКБ) выявляли в лизосомально-катионном тесте, основанном на окрашивании мазков крови диахромным анионным красителем — бромфеноловым синим по Пигаревскому

В.Е. Результат реакции выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК).

Диагностическую чувствительность тестов рассчитывали как соотношение истинно положительных и истинно отрицательных результатов у пациентов. Статистическая оценка результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием программного пакета Statistika 5.5 при помощи персонального компьютера IBM PC под управлением операционной системы Microsoft Windows XP. Для выявления связи между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Достоверность отличий показателей между группами была подтверждена параметрическим критерием Стьюдента.

Результаты

При анализе лейкограммы пациентов с ОИМ регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз — увеличение числа нейтрофилов на 62% ($p < 0,05$), чего при ХИБС не наблюдалось (таблица 1). Это является стандартным (хотя и устаревшим) лабораторным признаком заболевания. Увеличение ядерного индекса нейтрофилов при ОИМ указывает на наличие острого воспалительного процесса.

Таблица 1

Лабораторные показатели у пациентов с ИБС

Table 1

Laboratory parameters in patients with ischemic heart disease

Показатели/ Parameters	Контрольная группа/Control group, n=30	ОИМ/AMI n=21	ХИБС/CHID n=56
Нейтрофи- лы $\times 10^9/\text{л}/$ Neutrophils	3,78 \pm 0,14	6,13 \pm 0,52*	4,52 \pm 0,17
Ядерный ин- декс нейтрофи- лов / neutrophils nuclear shift	0,05 \pm 0,05	0,08 \pm 0,01*	0,06 \pm 0,03
МПО (MIF, усл. ед.) / MPO (MIF, conditional units)	7,06 \pm 0,59	3,89 \pm 0,68*	4,25 \pm 0,17*
НКБ (СЦК, усл. ед.) / NEP (MCI, conditional units)	1,63 \pm 0,02	1,60 \pm 0,05	1,64 \pm 0,05
Тропонин, нг/мл Troponin, ng/ml	0	2,10 \pm 0,65	0
NT-proBNP, нг/ мл NT-proBNP, ng/ml	19,1 \pm 5,8	794,6 \pm 37,7*	521,7 \pm 24,6*

Примечание: * — $p < 0.05$

Изменение количества нейтрофилов у больных с ОИМ закономерно сопровождалось существенным возрастанием уровня тропонина — современного маркера острого повреждения миокарда. Одновременно увеличивалась концентрация NT-proBNP: в

41 раз у пациентов с ОИМ и в 27 раз при ХИБС. Эти данные убедительно подтверждают наличие патологии сердечной мышцы у всех пациентов, зависящие от формы ИБС.

Уровень внутриклеточной МПО в нейтрофилах больных ОИМ снижался на 45%, при ХИБС — на 40% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями контрольной группы. Эти данные, полученные методом проточной цитометрии, оказались более значимо отличными от показателей здоровых людей, чем в случае использования нами рутинной цитохимической методики выявления МПО в мазках крови [11]. При этом показатель MIF у пациентов с ХИБС существенно не отличался от такового при ОИМ. Снижение уровня цитоплазматической МПО при ИБС одновременно с повышением содержания в крови уровня тропонина и рго-BNP при ОИМ может косвенно указывать на наличие взаимосвязи между функционально-метаболическим состоянием нейтрофильных гранулоцитов и повреждением миокарда. Это предположение подтверждается и установленной в данном исследовании существенной корреляционной связью между уровнем тропонина и цитоплазматической МПО ($r = 0,81$, $p < 0,05$).

Содержание НКБ в нейтрофилах при ОИМ не изменялось, а при ХИБС появлялась незначительная тенденция к его повышению ($p > 0,05$). В то же время, при корреляционном анализе установлена значимая зависимость между данным показателем и тропониновым тестом при ОИМ ($r = 0,86$, $p < 0,05$).

Важным условием использования лабораторного теста в клинической практике является определение его диагностической ценности. В нашем исследовании мы установили, что диагностическая чувствительность снижения уровня MIF на 50% ниже нормы при ОИМ составляет 80%. Диагностическая чувствительность СЦК НКБ при ИБС была ниже 70%, что не позволяет нам рассматривать данный показатель в качестве метода диагностики ИБС.

Обсуждение

Нейтрофильный лейкоцитоз, хотя и считается устаревшим лабораторным тестом при ИБС, продолжает привлекать внимание исследователей. Наряду с показанным в нашей работе и известным фактом повышения числа нейтрофилов (в том числе — палочкоядерных форм) в последние годы обнаружены новые возможности использования количественных показателей клинического анализа крови. Например, показано, что не только увеличение количества нейтрофилов, но и среднего объема клетки характерно для ОИМ, а повышение соотношения нейтрофилы/лимфоциты может рассматриваться как фактор риска инфаркта миокарда, в том числе у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [12, 13, 14, 15, 16].

Изменение уровня МПО в сыворотке крови при ИБС ранее были показаны рядом авторов. В частности, отмечалось повышение активности МПО в крови у пациентов с ОКС. Она коррелировала с уровнем тропонина, возрастом, гиперхолестеринемией, значимостью сосудистых поражений [2, 5, 7, 8, 9, 17]. Это отчасти связано с тем, что МПО участвует не только в киллинге микробов, но и в окислительном повреждении липопротеидов (ЛП), что ведет к повышению накопления ЛП низкой плотности в сосудистой стенке и атерогенезу [2, 18]. Неудивительно, что в этом процессе принимают участие не только жизнеспособные гранулоциты, но и так называемые «нейтрофильные ловушки», формирующиеся фактически из продуктов разрушения клетки и содержащие цитоплазматические ферменты [19].

В нашем исследовании показано, что нейтрофильный лейкоцитоз при ОИМ сопровождается снижением уровня внутриклеточной МПО при ИБС, что, скорее всего, связано с дегрануляцией нейтрофилов и выходом фермента в кровь. Величина диагностической чувствительности этого признака уступала по своему значению признанному маркеру острого повреждения миокарда — тропонину, хотя и имела с ним существенную корреляционную зависимость. При хронической форме ИБС увеличения числа нейтрофильных гранулоцитов не отмечено, но изменения уровня МПО были аналогичными.

НКБ (лизозим, лактоферрин и другие), локализованные в лизосомах нейтрофилов, активно участвуют в кислороднезависимых процессах киллинга, и скорее всего именно им принадлежит важная роль в реализации воспалительного процесса при ИБС [20]. Определение их уровня оказалось практически неинформативным показателем в диагностике ИБС. Однако в ранее выполненных исследованиях нами показано, что этот тест может оказаться полезным в прогнозировании развития осложнений у пациентов после аортокоронарного шунтирования [21].

Таким образом, исследование нейтрофилов периферической крови методом проточной цитометрии является дополнительным инструментом лабораторной диагностики ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baetta R., Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis*. 2010. № 210 (1). P. 1-13.
2. Hosokawa T., Kumon Y., Kobayashi T. Neutrophil infiltration and oxidant-production in human atherosclerotic carotid plaques. *Histol. Histopathol.* 2011. Vol. 26, N 1. P. 1-11.
3. Distelmaier K., Winter M.P., Dragschitz F. et al. Prognostic value of culprit site neutrophils in acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(3):257-65. doi: 10.1111/eci.12228.
4. Carbone F., Nencioni A., Mach F. et al. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2013 Sep;110(3):501-14. doi: 10.1160/TH13-03-0211.
5. Chan C.P., Rainer T.H. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv Clin Chem.* 2013;59:23-63.
6. Kitamura M., Hata N., Takayama T. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for earlier diagnosis of acute myocardial infarction in patients with initially negative troponin T test-comparison between cardiac markers. *J Cardiol.* 2013 Dec;62(6):336-42. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.06.005.
7. Nicholls S.J., Tang W.H., Brennan D. et al. Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain. *Clin Chem.* 2011 Dec;57(12):1762-70. doi: 10.1373/clinchem.2011.166827.
8. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. Current role of myeloperoxidase in routine clinical practice. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011.- Vol. 9, N 2.- P.223-230.
9. Sawicki M., Sypniewska G., Kozinski M. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase for the detection of acute coronary syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011.- Vol.41, N 6.- P.667-671.
10. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur. Heart J.* 2000.- Vol. 21, N 18.- P. 1502-1513.
11. Базарный В.В., Тихонина Е.А., Шилко Ю.В. Цитохимическая характеристика нейтрофильных гранулоцитов при различных вариантах ишемической болезни сердца// *Клин. лаб. диагностика.* – 2007.-№ 8.- С. 48 - 49.
12. van Hout G.P., van Solinge W.W., Gijsberts C.M. et al. Elevated mean neutrophil volume represents altered neutrophil composition and reflects damage after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2015 Nov;110(6):58. doi: 10.1007/s00395-015-0513-6.
13. Kurtul A., Murat SN., Yarlioglues M. et al. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio

REFERENCES

1. Baetta R., Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis*. 2010. № 210 (1). P. 1-13.
2. Hosokawa T., Kumon Y., Kobayashi T. Neutrophil infiltration and oxidant-production in human atherosclerotic carotid plaques. *Histol. Histopathol.* 2011. Vol. 26, N 1. P. 1-11.
3. Distelmaier K., Winter M.P., Dragschitz F. et al. Prognostic value of culprit site neutrophils in acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(3):257-65. doi: 10.1111/eci.12228.
4. Carbone F., Nencioni A., Mach F. et al. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2013 Sep;110(3):501-14. doi: 10.1160/TH13-03-0211.
5. Chan C.P., Rainer T.H. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv Clin Chem.* 2013;59:23-63.
6. Kitamura M., Hata N., Takayama T. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for earlier diagnosis of acute myocardial infarction in patients with initially negative troponin T test-comparison between cardiac markers. *J Cardiol.* 2013 Dec;62(6):336-42. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.06.005.
7. Nicholls S.J., Tang W.H., Brennan D. et al. Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain. *Clin Chem.* 2011 Dec;57(12):1762-70. doi: 10.1373/clinchem.2011.166827.
8. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. Current role of myeloperoxidase in routine clinical practice. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011.- Vol. 9, N 2.- P.223-230.
9. Sawicki M., Sypniewska G., Kozinski M. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase for the detection of acute coronary syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011.- Vol.41, N 6.- P.667-671.
10. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur. Heart J.* 2000.- Vol. 21, No. 18. pp. 1502-1513.
11. Bazarnyi V.V., Tihonina E.A., Shilko YU.V. Cytochemical characteristics neutrophile granulocyte in differ variants of ischemic heart disease. *Klin. lab. diagnostika.* 2007. No. 8. pp. 48-49 (In Russ).
12. van Hout G.P., van Solinge W.W., Gijsberts C.M. et al. Elevated mean neutrophil volume represents altered neutrophil composition and reflects damage after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2015 Nov;110(6):58. doi: 10.1007/s00395-015-0513-6.
13. Kurtul A., Murat SN., Yarlioglues M. et al. The relationship between neutrophil/ lymphocyte ratio and infarct-related artery patency before mechanical

and infarct-related artery patency before mechanical reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2014 Mar;25(2):159-66. doi: 10.1097/MCA.0000000000000067.

14. Guo T.M., Cheng B., Ke L. et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio for In-hospital Mortality in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *Curr Med Sci.* 2018 Apr;38(2):354-359. doi: 10.1007/s11596-018-1887-0.

15. Pourafkari L., Choi C., Garajehdagh R. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a marker of survival and cardiac complications rather than patency following revascularization of lower extremities. *Vasc Med.* 2018 May 1:1358863X18774623. doi: 10.1177/1358863X18774623.

16. Misumida N, Kobayashi A, Kanei Y. Racial differences in the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2015 Aug;26(5):381-5. doi: 10.1097/MCA.0000000000000237

17. Lobbes M.B., Kooi M.E., Lutgens E. Leukocyte counts, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein a as biomarkers for cardiovascular disease: towards a multi-biomarker approach. *Int. J. Vasc. Med.* - 2010. - № 726207.

18. Shao B., Oda M.N., Oram J.F. et al. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem. Res. Toxicol.* - 2010. - Vol. 15, N 3. - P.447-454.

19. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res.* 2017 Feb 17;120(4):736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692.

20. Shinagawa H, Frantz S. Cellular immunity and cardiac remodeling after myocardial infarction: role of neutrophils, monocytes, and macrophages. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Jun;12(3):247-54. doi: 10.1007/s11897-015-0255-7.

21. Патент РФ 2480757. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании. Авторы: Базарный В.В., Тихонина Е.А., Кондрашов К.В. Оpubл. 27.04.2013, бюл. № 12.

reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2014 Mar;25(2):159-66. doi: 10.1097/MCA.0000000000000067.

14. Guo T.M., Cheng B., Ke L. et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio for In-hospital Mortality in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *Curr Med Sci.* 2018 Apr;38(2):354-359. doi: 10.1007/s11596-018-1887-0.

15. Pourafkari L., Choi C., Garajehdagh R. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a marker of survival and cardiac complications rather than patency following revascularization of lower extremities. *Vasc Med.* 2018 May 1:1358863X18774623. doi: 10.1177/1358863X18774623.

16. Misumida N, Kobayashi A, Kanei Y. Racial differences in the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2015 Aug;26(5):381-5. doi: 10.1097/MCA.0000000000000237

17. Lobbes M.B., Kooi M.E., Lutgens E. Leukocyte counts, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein a as biomarkers for cardiovascular disease: towards a multi-biomarker approach. *Int. J. Vasc. Med.* 2010. No. 726207.

18. Shao B., Oda M.N., Oram J.F. et al. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem. Res. Toxicol.* 2010. Vol. 15, No. 3. pp. 447-454.

19. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res.* 2017;120(4):736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692.

20. Shinagawa H, Frantz S. Cellular immunity and cardiac remodeling after myocardial infarction: role of neutrophils, monocytes, and macrophages. *Curr Heart Fail Rep.* 2015, 12(3):247-54. doi: 10.1007/s11897-015-0255-7.

21. Патент РФ 2480757. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании. Авторы: Базарный В.В., Тихонина Е.А., Кондрашов К.В. Publ. 27.04.2013, bul. No. 12. (In Russ).

Авторы

Базарный Владимир Викторович
Уральский государственный медицинский университет

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
vlad-bazarny@yandex.ru

Партылова Елена Александровна

Свердловская областная клиническая больница № 1

Кандидат медицинских наук, врач

Российская Федерация, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185
office@okb1.ru

Шилко Юлия Владимировна

Свердловская областная клиническая больница № 1

Заведующая кардиологическим отделением

Российская Федерация, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185
office@okb1.ru

Кондрашов Константин Валентинович

Свердловская областная клиническая больница № 1

Кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением

Российская Федерация, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185
office@okb1.ru

Authors

Bazarnyi Vladimir V.

Ural State Medical University

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina str., 3
vlad-bazarny@yandex.ru

Elena A. Partylove

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1

Cand. Sci. (Med.), doctor

Russian Federation, 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185

office@okb1.ru

Yulia V. Shilko

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1

Head of the Cardiology Department

Russian Federation, 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185

office@okb1.ru

Konstantin V. Kondrashov

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1

Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiosurgery Department

Russian Federation, 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185

office@okb1.ru