

Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Гарганеева А.А.

Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

ПАТТЕРНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Иммунная система имеет важнейшее значение в поддержании гомеостаза организма. На сегодняшний день существуют убедительные доказательства ее участия в патогенезе кардиоваскулярной патологии, включая заключительный этап сердечно-сосудистого континуума – сердечную недостаточность. Разнообразие этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), вовлечение в патологический процесс большинства органов и систем организма обуславливает объективные сложности в понимании тонких процессов утраты нормальной структуры и функции сердца. Вопросы иммунного гомеостаза организма при ХСН активно изучаются отечественными и зарубежными учеными, в том числе с позиции эффективности специфической иммунотропной терапии. Вместе с тем имеющиеся литературные данные представляют собой, преимущественно, разрозненные результаты, отражающие отдельные звенья иммунопатогенеза сердечно-сосудистой патологии. Настоящий тематический обзор преследует своей целью комплексное освещение основных паттернов иммунологических процессов в патогенезе ХСН, что позволит сформировать целостное представление об изучаемой проблеме.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; патогенез; иммунитет; цитокины; хемокины; молекулы клеточной адгезии; нейтрофилы; моноциты; молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением
Для цитирования	Kuzheleva E.A., Fedyunina V.A., Garganeeva A.A. Patterns of immunological reactions in the pathogenesis of chronic heart failure: review. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(12):94–104. [Russian: Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Гарганеева А.А. Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности: обзор литературы. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):94–104]
Автор для переписки	Кужелева Елена Андреевна. E-mail: snigireva1209@rambler.ru

Актуальность

Синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН), характеризующийся снижением способности сердца к наполнению или опорожнению и нарушением адекватной перфузии периферических органов и тканей, является закономерным исходом большинства кардиологических заболеваний [1]. При этом в условиях современного уровня развития медицины все отчетливее проявляется парадокс клинического успеха, когда благоприятное разрешение тяжелых острых сердечно-сосудистых заболеваний приводит к развитию клинически манифестной ХСН [2]. Учитывая, наряду с этим, увеличение распространенности коморбидной патологии, такой как сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, рост встречаемости ХСН в популяции жителей развитых стран представляется закономерным.

Поиск эффективных терапевтических мишеней ХСН обуславливает высокий научный интерес к вопросам патогенеза данного состояния. К настоящему времени существует несколько основных моделей развития ХСН, такие как кардиоренальная, кардиоциркуляторная, нейрогормональная, которые дополняют друг друга в современном понимании патогенеза сердечной недостаточности (СН). Развитие нейрогормональной теории в конце прошлого века позволило обосновать с научной точки зрения применение β-адреноблокаторов при ХСН, что явилось одним из прорывных открытий в кардиологии [3]. Вместе с тем в последние десятилетия все больше научных работ доказывают существенный вклад иммунной системы в развитие и про-

грессирование СН, а воспалительная теория находит свое подтверждение в экспериментальных исследованиях. Детальное изучение иммунного гомеостаза сердечно-сосудистой системы необходимо для поиска и обоснования специфических мишеней для иммунотропной терапии СН. Ряд клинических исследований и мета-анализов посвящены эффектам противовоспалительной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Один из наиболее известных иммуно-тропных препаратов – колхицин, ингибирующий процессы хемотаксиса нейтрофилов, демонстрирует благоприятное влияние на клиническое течение и прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), что доказывает важнейшую роль нейтрофилов в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки [4]. Кроме того, данный препарат доказал свою эффективность в лечении перикардитов, включая постперикардиотомный синдром [5]. Другие иммунотропные препараты, механизм действия которых является более селективным, такие как антитела к фактору некроза опухоли (TNF), интерлейкинам (IL), рецепторам цитокинов, вопреки ожиданиям не демонстрируют отчетливого благоприятного влияния на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Напротив, согласно обзору литературы и мета-анализу, посвященному изучению неблагоприятных эффектов биопрепаратов, лечение больных таргетными иммунотропными препаратами (независимо от основной патологии, по поводу которой они назначались) сопровождалось развитием неблагоприятных событий у 770 пациентов из 1000. К числу регистрируемых неблагоприятных эффектов, наряду с реактивацией туберку-

леза, инфекционными осложнениями, лимфопролиферативными заболеваниями, было отнесено и развитие застойной СН [6]. Вместе с тем в рандомизированном исследовании CANTOS было продемонстрировано благоприятное влияние канакиумаба (антитела к интерлейкину 1 β) на риск повторных ишемических событий у пациентов с перенесенным ИМ и высокими уровнями С-реактивного белка [7]. Тогда как в исследовании АТАСН препарат инфликсимаб, представляющий собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, не продемонстрировал благоприятного эффекта в отношении больных ХСН, применение его высоких доз сопровождалось негативным влиянием на клиническое течение СН [8] (табл. 1). Таким образом, необходимо четкое понимание роли того или иного иммунного процесса в патогенезе сердечно-сосудистой патологии для оценки и обоснования возможных перспектив применения специфической иммуотропной терапии при ХСН.

Настоящий тематический обзор преследует своей целью осветить основные паттерны иммунологических процессов в патогенезе ХСН на основании анализа и осмысления имеющейся отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы

Этап работы с литературой включал в себя поиск современных оригинальных исследований, описывающих вклад иммунных процессов в патогенез различных фенотипов ХСН, в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, РИНЦ. Глубина поиска составила 15 лет, однако предпочтение отдавалось современным источникам. Поиск литературы производился по ключевым словам: воспаление, иммунная система, интерлейкины, хемокины, цитокины, молекулы клеточной адгезии, нейтрофилы, макрофаги/моноциты при СН.

Результаты

Иммунная система имеет важнейшее значение в поддержании гомеостаза организма [9]. Существуют убедительные доказательства ее участия в патогенезе кардиоваскулярной патологии, включая заключительный этап сердечно-сосудистого континуума – СН [10, 11]. Разнообразие этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования ХСН, вовлечение в патологический процесс большинства органов и систем организма обуславливают объективные сложности в понимании тонких процессов утраты нормальной структуры и функции сердца. Воспалительная теория ХСН берет свое начало в конце прошлого столетия, когда была продемонстрирована важная роль цитокинов, таких как TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и др. в патогенезе СН [12].

Современная концепция иммунологии сердечно-сосудистого гомеостаза базируется на так называемой «Гипотезе опасности» («Danger Hypothesis»), предложенной Р. Matzinger в 1994 году [13]. Согласно данной теории суще-

ствуют сигналы опасности, которые позже были названы молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMPs – damage-associated molecular patterns) [14], которые инициируют иммунный ответ в отсутствие экзогенного инфекционного патогена [15]. Вместе с тем механизм повреждения кардиомиоцитов, а также фенотип СН во многом определяются основной патологией, являющейся причиной формирования ХСН. Классическим фенотипом ХСН считается СН с нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, выражающимся в снижении фракции выброса (ФВ) менее 40% – СНнФВ. Среди основных причин СНнФВ на первом месте фигурирует ИБС. Так, согласно результатам исследования PARADIGM-HF (n=8 399), на долю ишемического повреждения миокарда приходится до 60% случаев СНнФВ. В числе неишемических причин развития СНнФВ доминируют случаи дилатационной кардиомиопатии [16].

Согласно данным, полученным в рамках фрагмента исследования ЭПОХА–О–ХСН II, выполненного в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2016 году, в структуре причин ХСН со сниженной ФВ ЛЖ преобладала ИБС – у 67,3% больных, у половины из которых регистрировался перенесенный острый ИМ (в 36,5% случаев) [17]. Среди причин ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) высока доля хронических сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, хронические заболевания почек [18]. Таким образом, приблизительно в 95% случаев этиология ХСН является неинфекционной, а иммунные реакции, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, характеризуются асептическим воспалением. Иммунные механизмы разрешения острого ишемического повреждения в патогенезе СНнФВ активно изучаются и достаточно подробно описаны в литературе, тогда как в отношении СНсФВ отсутствует четкая позиция, определяющая характер причинно-следственных связей между процессами, обусловленными системным провоспалительным состоянием организма с вовлечением эндотелия микрососудов, с одной стороны, и DAMPs – опосредованными иммунными реакциями с первичной гибелью кардиомиоцитов, с другой [19, 20]. Вместе с тем существуют литературные данные о том, что хроническая перегрузка сердца давлением или объемом, приводящая к механическому «скальзыванию» кардиомиоцитов относительно друг друга с перерастяжением клеточных мембран, также приводит к высвобождению DAMPs в межклеточное пространство, усилению процессов пролиферации резидуальных макрофагов и наращиванию их провоспалительного потенциала [21]. Исходя из вышесказанного в настоящей работе будут отражены, преимущественно, DAMPs – опосредованные иммунные реакции в патогенезе ХСН, развивающиеся в результате ишемического повреждения клеточных структур, как наиболее изученные на сегодняшний день. Тогда как анализ осо-

Таблица 1. Характеристика клинических исследований отдельных иммуотропных препаратов при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца

Название исследования	Дизайн	Год	Исследуемый препарат	Основная нозология	Число больных	Медиана наблюдения	Основной вывод	Источник
Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2019	Колхицин	Перенесенный ИМ	4745	22,6 месяца	Колхицин снижал частоту регистрации первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, остановка сердца, инфаркт миокарда, инсульт или срочная госпитализация по поводу стенокардии с необходимостью реваскуляризации) (ОР 0,77; 95% ДИ от 0,61 до 0,96; p=0,02)	Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381 (26): 2497–505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2014	Колхицин	ХСН	267	6 месяцев	Колхицин не оказывал влияния на общую частоту смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (p=0,839)	Devereux S, Giannopoulos G, Panagopoulou V et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. JACC Heart Fail. 2014;2 (2):131–7. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.006.
LoDoCo	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2013	Колхицин	Стабильная ИБС	532	36 месяцев	Колхицин снижал частоту регистрации первичной конечной точки (острый коронарный синдром, остановка сердца, некардиоэмболический ишемический инсульт) (ОР: 0,33; 95% ДИ 0,18 до 0,59; p<0,001)	Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2013;61 (4):404–10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027.
Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview	Мета-анализ 160 рандомизированных исследований	2011	Этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб, анакинра, тоцилизумаб, абатацепт, ритуксимаб	Любые показания к назначению препаратов, кроме ВИЧ	48 676	6–13 месяцев	Назначение препаратов было ассоциировано со значительно более высокими показателями общих нежелательных явлений (неблагоприятные исходы, отказ от лечения из-за нежелательных явлений, серьезные инфекции, реактивация туберкулеза, лимфома и застойная сердечная недостаточность)	Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011 (2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
CANTOS	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2020	Канакинумаб	Перенесенный ИМ	10 066	3,7 лет	Канакинумаб снижал частоту общих серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (ОР 0,80 (95% ДИ 0,69 до 0,93) – для дозы 50 мг; ОР 0,79 (95% ДИ 0,68 до 0,92) – для дозы 150 мг; ОР 0,78 (95% ДИ 0,67 до 0,91) – для дозы 300 мг)	Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. J Am Coll Cardiol. 2020;76 (14):1660–70. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.011.
ATTACH	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2003	Инфликсимаб	ХСН ФК III–IV (ФВ $\leq$ 35%)	150	28 недель	Назначение инфликсимаба не улучшило клинического состояния больных ХСН, а высокие дозы (10 мг/кг) отрицательно повлияли на клиническое состояние пациентов	Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-control-led, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003;107 (25):3133–40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2

ИМ – инфаркт миокарда, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс.

бенностей системного провоспалительного состояния с вовлечением эндотелия сосудов и аутовоспалительный генез атеросклероза, которые имеют преимущественное значение на ранних стадиях развития сердечно-сосудистого континуума, выходят за рамки обзора.

Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением в инициации воспаления при ХСН

Таким образом, острое или хроническое повреждение клеток ассоциировано с выходом в межклеточное пространство продуктов клеточной деградации, которые представляют собой DAMPs. На сегодняшний день установлено, что DAMPs действуют на иммунные клетки опосредованно через рецепторы и молекулы распознавания образов (pattern recognition receptors (PRR) и pattern recognition molecules (PRM)), аналогичные и для патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), являющихся продуктами инфекционной инвазии [22]. Классические рецепторы распознавания образов включают в первую очередь наиболее изученные Toll-подобные рецепторы (TLR), активация которых приводит к запуску врожденного клеточного иммунного ответа, а также и множественные другие рецепторы, такие как NOD-подобные рецепторы (NLR), рецепторы, подобные гену I (RIG-I), индуцируемые ретиноевой кислотой (RLR), C-типа лектиновые рецепторы (CLR) и др. [23]. Кроме того, DAMPs могут быть обнаружены и другими типами рецепторов, находящихся на клеточной мембране иммунокомпетентных клеток, так называемыми не-PRR DAMP рецепторами [24–28].

Лиганд-рецепторное взаимодействие молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, и специфических паттерн-распознающих рецепторов приводит к активации экспрессии провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и хемотаксиса. Одним из основных цитокиновых эффекторов воспаления в организме человека на данном этапе патогенеза ХСН является TNF, который непосредственно может приводить к дисфункции сердечной мышцы за счет прямого негативного воздействия на кальцийзависимые процессы в кардиомиоцитах [29], инактивации оксида азота в эндотелии сосудов, индукции процессов клеточного апоптоза [30, 31]. Вместе с тем высвобождение провоспалительных цитокинов обуславливает активацию резидуальных тканевых макрофагов и приводит к рекрутированию в сердце разных популяций циркулирующих иммунных клеток под влиянием специфических молекул – хемокинов (рис. 1).

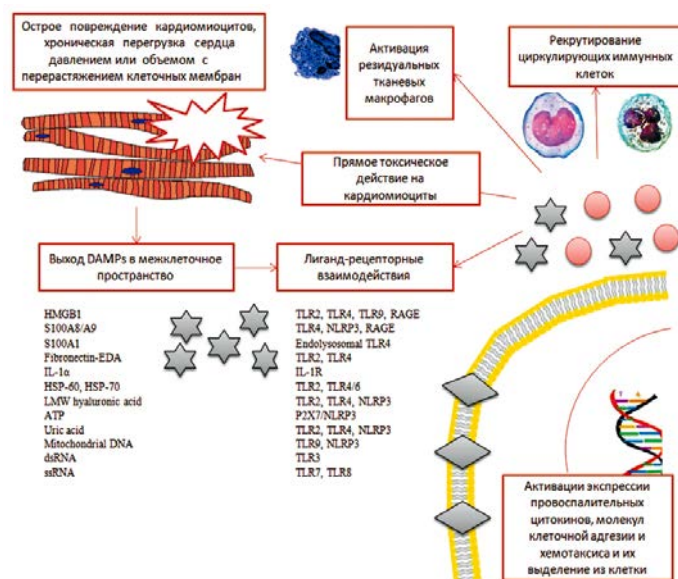
Хемотаксис и адгезия иммунных клеток

Хемокины представляют собой хемотаксические цитокины, играющие важнейшую роль в миграции лейкоцитов. Выделяют четыре подсемейства хемокинов (CC, CXC, CX3C и XC) в зависимости от количества аминокислот меж-

ду их первыми двумя высококонсервативными остатками цистеина, каждое из которых способствует рекрутированию определенной популяции лейкоцитов [32]. В исследовании Damâs J.K. с соавт. было продемонстрировано повышение уровней циркулирующих CXC-хемокинов при ХСН с явлениями застоя, при этом концентрация IL-8 и хемокина CXCL1 напрямую ассоциировалась с клиническими и гемодинамическими критериями тяжести течения ХСН [33].

Последующие процессы инфильтрации лейкоцитами ткани сердца опосредуются молекулами клеточной адгезии, обеспечивающими миграцию иммунных клеток из просвета сосудов в межклеточное пространство. В настоящее время адгезионные молекулы делят на три большие группы: 1 – суперсемейство иммуноглобулинов (молекулы межклеточной адгезии (ICAM), тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии (PECAM), сосудистая молекула адгезии (VCAM), молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II классов), 2 – интегрины (β_1 , β_2 , β_3 – подсемейства), 3 – селектины (эндотелиальная лейкоцитарная молекула адгезии (Е-селектин), гранулярный мембранный белок (Р-селектин), лейкоцитарная молекула адгезии (L – селектин)), каждая из которых обеспечивает определенный этап каскада реакций экстравазации иммунных клеток в сердце [34–37]. Согласно экспериментальным данным повышенная экспрессия молекул клеточной адгезии характерна для пациентов с ХСН различной этиологии. Так, в исследовании В. Devaux с соавт. [36] при сравнении образцов тканей сердца, полученных при трансплантации от пациентов с миокардитом, хронической ИБС или дилатационной кардиомиопатией с миокардом здоровых сердец, было установлено, что молекула PECAM-1 присутствовала во всех эндотелиальных клетках, тогда как ICAM-1 – только в 80% всех капилляров в образцах ткани пациентов с СН. Отношение ICAM-1/PECAM-1 было значительно увеличено в миокарде при ХСН независимо от ее этиологии по сравнению со здоровым миокардом. В модели СН, вызванной перегрузкой давлением, у мышей с дефицитом ICAM-1 наблюдалось снижение привлечения моноцитов и отсутствие явных признаков сердечного фиброза при минимальной желудочковой дисфункции [38]. Кроме того, установлено, что дефицит ICAM-1 в макрофагах способствовал эффероцитозу апоптотических клеток при ХСН [39], при этом повышенный эффероцитоз, вызванный ICAM-1-дефицитными макрофагами, привел к увеличению экспрессии IL-10, который, как было показано, обладает протективными свойствами, ослабляя гипертрофическое ремоделирование сердца, вызванное перегрузкой давлением [40, 41]. Таким образом, процессы хемотаксиса и адгезии иммунных клеток в сердце являются одними из важнейших в патогенезе ХСН, а целевое влияние на их отдельные звенья обуславливает возможность изменения выраженности иммуноопосредованных реакций и фенотипа формирующей СН.

Рисунок 1. Схема инициации DAMPs-опосредованных иммунных реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности



Взаимодействия иммунных клеток в патогенезе ХСН

Нейтрофилы

При остром повреждении миокарда основными эффекторными клетками воспаления в патогенезе СН являются нейтрофилы [42, 43]. Активация нейтрофилов праймируется цитокинами (гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), TNF и IL-8, липополисахаридами и другими агентами. Под воздействием различных стимулов нейтрофильные гранулоциты секретируют широкий спектр провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, иммунорегуляторных колониестимулирующих, ангиогенных и фиброгенных факторов, членов суперсемейства TNF, хемокинов, регуляторных белков и других молекул [42] (табл. 2).

После осуществления фагоцитоза разрушенных клеточных остатков происходит последующая закономерная гибель нейтрофилов, которая включает в себя процессы с лизисом клеточной мембраны, такие как некроптоз, пироптоз,

нептоз и др. В рамках клеточной гибели нейтрофилов в патогенезе ХСН необходимо остановиться на процессе пироптоза, который индуцируется специфической протеазой – каспазой-1 или другими каспазами. В результате пироптоза происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF, интерферон α (INFα), INFβ, IL-6, IL-8, IL-12 и, прежде всего, IL-1β и IL-18 [44]. Под воздействием каспазы-1 происходит образование пор в мембране нейтрофильного гранулоцита, затем белок GSDMD-N встраивается в мембрану клетки, что провоцирует осмотическое набухание и лизис нейтрофила. Происходит фрагментация ДНК активированными эндонуклеазами. Цитокины, высвободившиеся из погибшей клетки, активируют макрофаги, Т-клетки, NK – клетки. Таким образом, погибающий нейтрофил становится фактором мобилизации и привлечения новых лейкоцитов, задействованных в продолжении и усилении иммунного ответа. В свою очередь, активация мощной провоспалительной протеазы – каспазы-1 осуществляется посредством специфического внутриклеточного белкового комплекса – инфламасомы. Формирование инфламасомы приводит к последующему протеолитическому превращению мощных провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18 из их предшественников [45, 46]. Активация инфламасомы считается ключевым процессом в индукции аутовоспаления, характеризующегося хроническим рецидивирующим течением. На сегодняшний день к числу инфламасомопатий относят такие коморбидные для ХСН заболевания, как сахарный диабет 2 типа и атеросклероз [47]. Гибель нейтрофилов в ткани миокарда приводит к нерегулируемому выделению токсичных гранулярных белков и провоспалительных медиаторов, включая большое количество DAMPs, которые усугубляют выраженность провоспалительных реакций [48, 49].

Таким образом, до недавнего времени вклад нейтрофилов в процессы ремоделирования сердца в патогенезе ХСН рассматривался исключительно как негативный. Ряд исследований продемонстрировали, что повышенное количество нейтрофилов было связано с большей частотой развития ХСН в постинфарктном периоде и неблагоприятным прогнозом

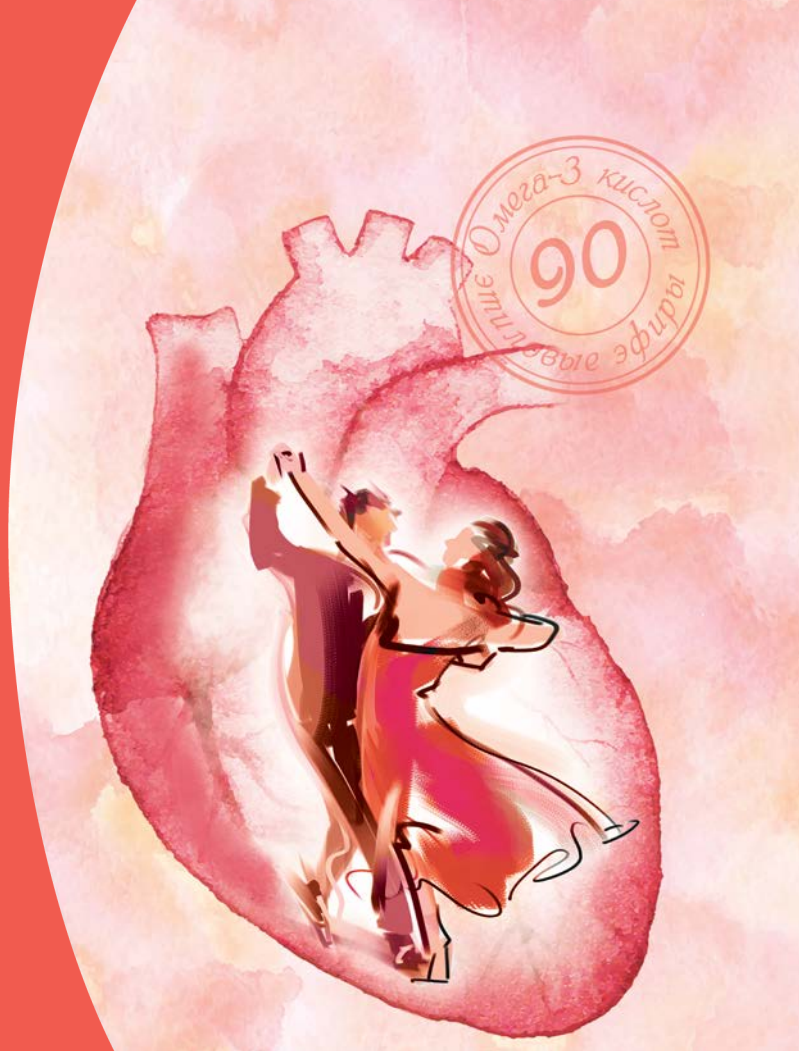
Таблица 2. Цитокинпродуцирующая функция нейтрофильных гранулоцитов (адаптировано из [42])

Группа	Название
Провоспалительные цитокины	IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-7, IL-9, IL-17A, IL-17F, IL-16, IL-18, MIF
Противовоспалительные цитокины	IL-1RA, IL-4, IL-10, TGFβ1, TGFβ2
Иммунорегуляторные цитокины	IFNα, IFNγ, IL-12, IL-23
СХС – хемокины	CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11
СС – хемокины	CCL2, CCL3, CCL4, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL22
Колониестимулирующие факторы	G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-3, CSF
Ангиогенные и фиброгенные факторы	HB-EGF, HGF, FGF2, TGFα, VEGF, прокинетицин 2
Члены суперсемейства TNF	APRIL, BAFF, CD30L, CD95L, LIGHT, LTβ, RANKL, TNF, TRALL
Другие регулирующие цитокины и молекулы	амфирегулин, BDNF, мидкин, NGF, NT4, онкостатин М, PBEF



- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*, 6}



Омакор, Регистрационный номер: ЛС-000559, **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Омега-3 кислот этиловые эфиры 90, **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevenzione, проведенные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (12-26) $p=0.0226$ у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% (15-32) $p=0.0082$. Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% ($p=0.041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% ($p=0.009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% ($p=0.013$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сев. арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперлипидемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции), вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий приведен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка.** Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НВВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НВВП). При необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходимо контролировать активность АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперлипидемией типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

***Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**
СИП от 27.09.2019 на основании ИМГП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J.

Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz, Omacor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia, Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R et al, Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction, Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

000 «Эбботт Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

пациентов [50, 51]. Кроме того, повышенное количество лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST было связано с большим размером зоны инфаркта и с увеличением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 180 дней после первичного чрескожного коронарного вмешательства [52]. При этом блокирование селектин-зависимой адгезии нейтрофилов, связанной преимущественно с L-селектином (CD62L), E-селектином (CD62E) и P-селектином (CD62P), приводило к эффективному снижению притока нейтрофилов и уменьшению размера ИМ в экспериментальных животных моделях [53, 54].

Однако M. Norstman с соавт. в экспериментальном исследовании на животных представили доказательства того, что нейтрофилы могут способствовать улучшению заживления сердца после острого ИМ, воздействуя на поляризацию макрофагов в направлении «репаративного» фенотипа через высвобождение липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Истощение нейтрофилов у мышей ухудшало работу сердца и способствовало развитию СН: после длительной ишемии не было обнаружено различий в размерах ИМ у контрольных мышей и у мышей с истощенными нейтрофилами через 24 часа после повреждения, однако через 7–14 дней нейтропения привела к дезадаптивному ремоделированию и значительному ухудшению работы сердца. Популяция мышей с истощенными нейтрофилами характеризовалась большими систолическими размерами ЛЖ, значительным уменьшением ФВ и выраженной гипокинезией его стенок. В дополнение, у мышей с нейтропенией был выявлен повышенный уровень цитокинов и хемокинов, связанных с СН (TNF, CXCL1, IL-6, IL-33), по сравнению с популяцией животных с нормальным содержанием нейтрофилов [55–57].

Согласно данным микроскопии при гистологическом анализе миокарда мышей с ИМ, научная группа M. Norckmans обнаружила накопление апоптотических клеток в группе животных, получавших антитела к нейтрофилам [57]. Таким образом, роль нейтрофилов в патогенезе ХСН на сегодняшний день до конца не изучена, требуется проведение дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

Моноциты/макрофаги

Неблагоприятное ремоделирование сердца в отсутствие нейтрофилов может быть следствием нарушения стадии разрешения воспаления из-за недостаточного рекрутирования моноцитов в очаг поражения или снижения активации репаративных макрофагов [58]. Сложные механизмы взаимодействия между нейтрофилами и макрофагами при воспалении являются объектом пристального внимания ученых. Активированные нейтрофилы в очаге воспаления продуцируют активные формы кислорода, провоспалительные цитокины и другие молекулы, которые, с одной стороны, усугубля-

ют повреждение тканей, а с другой – способствуют привлечению моноцитов в очаг воспаления. Выделение нейтрофилами микровезикул, а также формирование апоптотических телец нейтрофилов, содержащих в том числе аннексин-1 и фосфатидилсерин, приводит к ингибированию провоспалительной активации макрофагов, усилению процессов эффероцитоза, способствует высвобождению трансформирующего фактора роста TGF- β и противовоспалительной трансформации макрофагов [59, 60]. Кроме того, по данным Braza M. S. с соавт., при истощении колониестимулирующего фактора-1 в нейтрофилах наблюдается нарушение поляризации макрофагов в противовоспалительный фенотип [61].

Процесс эффероцитоза играет ключевое значение в инициации разрешения воспалительного процесса. В экспериментальных работах было показано, что нарушение фагоцитоза может быть обусловлено, в том числе, нарушением специфического рецепторного аппарата макрофагов. Так, одним из основных рецепторов, задействованных в процессах эффероцитоза, является MerTK – протоонкогенная тирозинпротеинкиназа семейства TAM. Было продемонстрировано, что линия мышей, дефицитных по MerTK, характеризовалась нарушением процессов фагоцитоза макрофагами [62]. Вместе с тем в результате эффероцитоза происходит стимулирование роста и пролиферации клеток, которое также опосредовано MerTK. Известно, что MerTK – опосредованный эффероцитоз способствует продукции TGF- β , стимулирующего пролиферацию клеток [63]. Основываясь на этих данных, Nishi C. с соавт. продемонстрировали, что различные домены MerTK ответственны за два полярных процесса – поглощение погибших клеток и рост и пролиферацию новых [64]. При этом эффероцитоз приводит к выработке медиаторов, таких как фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые способствуют регенерации тканей, неоангиогенезу и оказывают выраженный противовоспалительный эффект [65, 66]. Кроме того, высвобождаемые нейтрофилами молекулы NGAL усиливают процессы эффероцитоза и пролиферации за счет увеличения экспрессии MerTK – рецептора на макрофагах [57].

Помимо эффероцитоза погибших нейтрофилов, межклеточные взаимодействия обуславливают процессы обратной миграции нейтрофилов при асептическом воспалении [67]. Было показано, что простагландин E2, высвобождаемый макрофагами, способствует индукции миграционного поведения нейтрофилов из очага воспаления в системный кровоток [68]. Процессы обратной миграции нейтрофилов при ХСН требуют дополнительных исследований [69].

Таким образом, воспалительная концепция ХСН на сегодняшний день предусматривает трансформацию (поляризацию) провоспалительных макрофагов 1 типа в противовоспалительные или альтернативно активируемые макрофаги, экспрессирующие на своей поверхности такие

маркеры, как макрофагальный маннозный рецептор С тип 1 или CD206, скавенджер рецепторы – CD163 и стабиллин 1 [70–72]. Нарушения этого процесса способствуют усилению воспаления, увеличению объема повреждения, развитию и прогрессированию ХСН.

Каноническая модель трансформации провоспалительных макрофагов в противовоспалительные подтверждена многими экспериментальными и клиническими исследованиями. Однако в последние годы были опубликованы работы, в которых регистрировались отличные от классических представлений процессы функционирования макрофагов в патогенезе ХСН [73]. Так, в исследовании Sager H. B. с соавт. было показано, что резидуальные сердечные макрофаги и рекрутированные макрофаги после ишемического повреждения в процессе развития СН у лабораторных животных экспрессируют разный профиль цитокинов, причем отличный от классической парадигмы поляризации M1/M2 макрофагов. Так, макрофаги, трансформированные из моноцитов крови, выделенные из поврежденного миокарда, экспрессировали преимущественно IL-1 β и VEGFA, в то время как тканевые резидуальные макрофаги имели более высокую экспрессию TNF, TGF- β 1 и рецептора маннозы-1 (Mrc-1). Таким образом, установленный цитокиновый профиль макрофагов в данной работе противоречил канонической картине поляризации макрофагов M1/M2, так как местные тканевые макрофаги экспрессировали одновременно провоспалительные факторы, характерные для M1 (TNF), и противовоспалительные, характерные для M2 (TGF β 1 и Mrc-1), причем в больших количествах, чем макрофаги, происходящие из моноцитов [21].

Анализ субпопуляций макрофагов при СН, а также после перенесенного ИМ демонстрирует изменение их соотношения по сравнению со здоровыми людьми. Так, в исследовании Anja M. van der Laan с соавт. по результатам иммуногистохимического и иммунофлюоресцентного анализа миокарда 28 пациентов, умерших после острого ИМ, установлено, что субпопуляции клеток CD14 + (моноцитов) были локализованы в разных областях инфаркта на различных этапах его заживления. В воспалительной фазе после ИМ моноциты в зоне инфаркта на 85% были представлены CD14 + CD16 – (классическими) клетками. Напротив, в последующей фазе пролиферации в ядре инфаркта наблюдалось массивное накопление CD14 + клеток, содержащих сопоставимые доли как CD14 + CD16 – [60% (31–67%)], так и CD14 + CD16 + клеток [40% (33–69%)] [74]. Таким образом, в представленном исследовании была продемонстрирована динамика соотношения субпопуляций макрофагов в очаге воспаления после острого ишемического повреждения сердца, отражающая процессы репарации миокарда. Кроме этого, учеными зарегистрированы изменения фенотипа макрофагов в процессе развития/раз-

решения острой декомпенсации СН. В исследовании Goonewardena S. N. с соавт. определяли профиль моноцитов с использованием проточной цитометрии для экспрессии CD14 и CD16 на клеточной поверхности у больных ХСН и здоровых добровольцев: CD14 ++ CD16- (классический), CD14 ++ CD16 + (промежуточный) и CD14 + CD16 ++ (неклассический) типы. У пациентов с острой декомпенсацией СН доля моноцитов CD14 ++ CD16- была ниже (68% против 85%; $p < 0,001$), а моноцитов CD14 ++ CD16 + (15% против 8%; $p = 0,002$) и CD14 + CD16 ++ (17% против 7%, $p = 0,07$) выше, чем в группе сравнения. Кроме того, после эффективного лечения доля моноцитов CD14 ++ CD16- увеличилась (с 68 до 79%, $p = 0,04$), а моноцитов CD14 + CD16 ++ снизилась (с 17 до 7%, $p = 0,049$) к моменту выписки из стационара [75]. Исследования субпопуляций моноцитов при ХСН также демонстрируют отличия их распределения по сравнению со здоровыми людьми, однако при стабильном течении ХСН регистрируется уменьшение доли моноцитов неклассического типа, в отличие от больных с декомпенсацией СН [76]. Таким образом установлено наличие динамических изменений в соотношении популяций моноцитов/макрофагов [77] при развитии СН, однако их роль на сегодняшний день до конца не определена и требует дальнейшего изучения. Перспективным направлением в данной области может быть проведение полномасштабного исследования субпопуляций сердечных макрофагов в норме и при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы.

В последние годы продемонстрировано участие практически всех популяций иммунных клеток в процессах асептического воспаления при ХСН, включая макрофаги, В-клетки, Т-клетки, дендритные клетки, естественные киллерные клетки, нейтрофилы и тучные клетки, которые присутствуют как в здоровом, так и в больном сердце по данным РНК-секвенирования иммунного инфильтрата в миокарде [78, 79].

Вместе с тем необходимо учитывать тот факт, что несмотря на высокий научный интерес к вопросам функционирования иммунной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях, процессы иммунопатогенеза ХСН на сегодняшний день изучены преимущественно в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных. При этом накопленные литературные данные свидетельствуют о значительной разнородности иммунологических реакций даже среди родственных видов животных [80]. Этим обусловлены определенные сомнения возможности полной интерполяции данных, полученных на экспериментальных моделях, на процессы иммунопатогенеза ХСН у человека. Исходя из вышесказанного, направления будущих исследований в этой области должны быть сконцентрированы на механизмах поддержания у пациентов иммунного гомеостаза сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Таким образом, развитие и прогрессирование ХСН сопряжено с множеством разнонаправленных иммунных процессов. Необходимо еще раз отметить, что реакции иммунной системы в норме являются компенсаторными, в связи с чем провоспалительное действие иммунных клеток в первой стадии поражения кардиомиоцитов является необходимым, как и их противовоспалительное действие, тогда как развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда с исходом в ХСН обусловлено нарушением баланса провоспалительных и противовоспалительных иммунных реакций. Именно разнонаправленность действия основных молекулярно-клеточных эффекторов воспаления может быть главной причиной отсутствия ожидаемого терапевтического эффек-

та от применения иммуностимулирующей терапии у больных ХСН. Понимание истинных механизмов поддержания и нарушения иммунного гомеостаза сердечно-сосудистой системы обеспечит теоретическое обоснование инновационных подходов к лечению ХСН с акцентом на таргетные противовоспалительные препараты.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-115-50306.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58 (6S): 8–158. [Russian: Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Cahill TJ, Kharbanda RK. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(5):407–15. DOI: 10.4330/wjc.v9.i5.407
3. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel J-P. Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials. *Circulation*. 1998;98(12):1184–91. DOI: 10.1161/01.CIR.98.12.1184
4. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
5. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):96. DOI: 10.1186/s12872-015-0068-3
6. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;2011(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
7. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1660–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
8. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- α , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–40. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
9. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(12):733–44. DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8
10. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology. Sattler S, Kennedy-Lydon T, editors -Cham: Springer International Publishing AG;2017. - 283 p. ISBN 978-3-319-57611-4
11. Nathan C, Ding A. Nonresolving Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–82. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029
12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Khlapov A.P. Pathogenesis of chronic heart failure: change of dominating paradigm. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2007;6(4):71–9. [Russian: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П.. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. Бюллетень сибирской медицины. 2007;6(4):71-9]
13. Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*. 1994;12(1):991–1045. DOI: 10.1146/annurev.iy.12.040194.005015
14. Land W. Allograft injury mediated by reactive oxygen species: from conserved proteins of Drosophila to acute and chronic rejection of human transplants. Part III: interaction of (oxidative) stress-induced heat shock proteins with toll-like receptor-bearing cells of innate immunity and its consequences for the development of acute and chronic allograft rejection. *Transplantation Reviews*. 2003;17(2):67–86. DOI: 10.1016/S0955-470X(02)00009-5
15. Castillo EC, Vázquez-Garza E, Yee-Trejo D, García-Rivas G, Torre-Amione G. What Is the Role of the Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure? *Current Cardiology Reports*. 2020;22(11):139. DOI: 10.1007/s11886-020-01382-2
16. Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, Rizkala AR et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFREF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(6):457–65. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.02.015
17. Kuzmichkina M.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Ryabov V.V., Teplyakov A.T. Chronic heart failure with an intermediate ejection fraction of the left ventricle in patients hospitalized in the cardiology hospital. *Clinical Medicine*. 2018;96(8):724–8. [Russian: Кузьмичкина М.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Рябов В.В., Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка у больных в кардиологическом стационаре. Клиническая медицина. 2018;96(8):724-8]. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-8-724-728
18. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*. 2019;124(11):1598–617. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.313572
19. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251–65. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9

20. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
21. Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, Moreira MB, Heidt T, Courties G et al. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure. *Circulation Research*. 2016;119(7):853–64. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309001
22. Herwald H, Egesten A. On PAMPs and DAMPs. *Journal of Innate Immunity*. 2016;8(5):427–8. DOI: 10.1159/000448437
23. Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(1):35–50. DOI: 10.1038/nri.2015.8
24. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(2):95–112. DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7
25. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annual Review of Medicine*. 2018;69(1):349–64. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215
26. Ford JW, McVicar DW. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Current Opinion in Immunology*. 2009;21(1):38–46. DOI: 10.1016/j.coi.2009.01.009
27. Heng BC, Aubel D, Fussenegger M. G Protein-Coupled Receptors Revisited: Therapeutic Applications Inspired by Synthetic Biology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014;54(1):227–49. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135921
28. Weiß E, Kretschmer D. Formyl-Peptide Receptors in Infection, Inflammation, and Cancer. *Trends in Immunology*. 2018;39(10):815–29. DOI: 10.1016/j.it.2018.08.005
29. Zuo S, Li L, Ruan Y, Jiang L, Li X, Li S et al. Acute administration of tumour necrosis factor- α induces spontaneous calcium release via the reactive oxygen species pathway in atrial myocytes. *EP Europace*. 2018;20(8):1367–74. DOI: 10.1093/europace/eux271
30. Cicha I, Urschel K. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015;7:9–25. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894
31. Sack MN. Tumor necrosis factor- α in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor- α therapy in heart disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002;94(1–2):123–35. DOI: 10.1016/S0163-7258(02)00176-6
32. Li R, Frangogiannis NG. Chemokines in cardiac fibrosis. *Current Opinion in Physiology*. 2021;19:80–91. DOI: 10.1016/j.cophys.2020.10.004
33. Damás J, Gullestad L, Ueland T, Solum NO, Simonsen S, Frøland SS et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure — possible role of platelets and monocytes. *Cardiovascular Research*. 2000;45(2):428–36. DOI: 10.1016/S0008-6363(99)00262-X
34. Sattar HA. Fundamentals of pathology: medical course and Step 1 review. -US: Pathoma;2019. - 234 p. ISBN 978-0-9832246-3-1
35. Ye Z, Zhong L, Zhu S, Wang Y, Zheng J, Wang S et al. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway. *Cell Death & Disease*. 2019;10(7):S07. DOI: 10.1038/s41419-019-1736-5
36. Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klovekorn WP, Schaper J. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1997;18(3):470–9. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015268
37. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJH, Pigott R, Woolf N, Katz D et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *The Journal of Pathology*. 1993;171(3):223–9. DOI: 10.1002/path.1711710311
38. Salvador AM, Nevers T, Velázquez F, Aronovitz M, Wang B, Abadía Molina A et al. Intercellular Adhesion Molecule 1 Regulates Left Ventricular Leukocyte Infiltration, Cardiac Remodeling, and Function in Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(3):e003126. DOI: 10.1161/JAHA.115.003126
39. Yang M, Liu J, Piao C, Shao J, Du J. ICAM-1 suppresses tumor metastasis by inhibiting macrophage M2 polarization through blockade of efferocytosis. *Cell Death & Disease*. 2015;6(6):e1780. DOI: 10.1038/cddis.2015.144
40. Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, Singh N, Gupta R, Lamberts E et al. Interleukin-10 Treatment Attenuates Pressure Overload-Induced Hypertrophic Remodeling and Improves Heart Function via Signal Transducers and Activators of Transcription 3-Dependent Inhibition of Nuclear Factor- κ B. *Circulation*. 2012;126(4):418–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112185
41. DeBerge M, Zhang S, Grinton K, Grigoryeva L, Hussein I, Vorovich E et al. Efferocytosis and Outside-In Signaling by Cardiac Phagocytes. Links to Repair, Cellular Programming, and Intercellular Crosstalk in Heart. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1428. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01428
42. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A. et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(3):219–30. [Russian: Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтадзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1. Инфекция и иммунитет. 2017;7(3):219–30]. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230
43. Klinke A, Nussbaum C, Kubala L, Friedrichs K, Rudolph TK, Rudolph V et al. Myeloperoxidase attracts neutrophils by physical forces. *Blood*. 2011;117(4):1350–8. DOI: 10.1182/blood-2010-05-284513
44. Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. Modern ideas about cell death. *Genes and Cells*. 2018;8(1):6–19. [Russian: Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены & Клетки. 2018;8(1):6–19]. DOI: 10.23868/201805001
45. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Molecular Cell*. 2002;10(2):417–26. DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3
46. Yin Y, Yan Y, Jiang X, Mai J, Chen NC, Wang H et al. Inflammasomes are Differentially Expressed in Cardiovascular and other Tissues. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2009;22(2):311–22. DOI: 10.1177/039463200902200208
47. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Auto-inflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20(7):40. DOI: 10.1007/s11926-018-0750-4
48. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. How Neutrophils Meet Their End. *Trends in Immunology*. 2020;41(6):531–44. DOI: 10.1016/j.it.2020.03.008
49. Potapnev M.P., Gushchyna L.M., Moroz L.A. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunology*. 2019;40(5):84–96. [Russian: Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. Иммунология. 2019;40(5):84–96]. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-15009
50. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia Predicts Death and Heart Failure After Myocardial Infarction: A Community-Based Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(6):656–62. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831024
51. Zhang S, Wan Z, Zhang Y, Fan Y, Gu W, Li F et al. Neutrophil count improves the GRACE risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):723–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.035
52. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F et al. Association of Leukocyte and Neutrophil Counts With Infarct Size, Left Ventricular Function and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(3):333–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.085

53. Carbone F, Bonaventura A, Montecucco F. Neutrophil-Related Oxidants Drive Heart and Brain Remodeling After Ischemia/Reperfusion Injury. *Frontiers in Physiology*. 2020;10:1587. DOI: 10.3389/fphys.2019.01587
54. Gavrisheva N.A., Alekseeva G.V., Boyko A.I., Panov A.V. Multiple role of leucocytes in coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):86–92. [Russian: Гавришева Н.А., Алексеева Г.В., Бойко А.И. Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):86–92]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-86-92
55. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(10):827–40. DOI: 10.1038/nrd2660
56. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055–9. DOI: 10.1161/01.CIR.103.16.2055
57. Horckmans M, Ring L, Duchene J, Santovito D, Schloss MJ, Drechsler M et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *European Heart Journal*. 2017;38(3):187–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw002
58. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Characteristics and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic lung diseases. *Medical Immunology*. 2017;19(6):657–72. [Russian: Никонova А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких. *Медицинская иммунология*. 2017;19(6):657–72]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672
59. Liu G, Wang J, Park Y-J, Tsuruta Y, Lorne EF, Zhao X et al. High Mobility Group Protein-1 Inhibits Phagocytosis of Apoptotic Neutrophils through Binding to Phosphatidylserine. *The Journal of Immunology*. 2008;181(6):4240–6. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.4240
60. Rhys HI, Dell'Accio F, Pitzalis C, Moore A, Norling LV, Perretti M. Neutrophil Microvesicles from Healthy Control and Rheumatoid Arthritis Patients Prevent the Inflammatory Activation of Macrophages. *EBioMedicine*. 2018;29:60–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.003
61. Braza MS, Conde P, Garcia M, Cortegano I, Brahmachary M, Pothula V et al. Neutrophil derived CSF1 induces macrophage polarization and promotes transplantation tolerance. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(5):1247–55. DOI: 10.1111/ajt.14645
62. Abdellatif M, Kroemer G. Co-ordinated mitochondrial degradation by autophagy and heterophagy in cardiac homeostasis. *Cardiovascular Research*. 2021;117(1):e1–3. DOI: 10.1093/cvr/cvaa345
63. Stanford JC, Young C, Hicks D, Owens P, Williams A, Vaught DB et al. Efferocytosis produces a prometastatic landscape during post-partum mammary gland involution. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(11):4737–52. DOI: 10.1172/JCI76375
64. Nishi C, Yanagihashi Y, Segawa K, Nagata S. MERTK tyrosine kinase receptor together with TIM4 phosphatidylserine receptor mediates distinct signal transduction pathways for efferocytosis and cell proliferation. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(18):7221–30. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006628
65. Rong S, Wang X, Wang Y, Wu H, Zhou X, Wang Z et al. Anti-inflammatory activities of hepatocyte growth factor in post-ischemic heart failure. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39(10):1613–21. DOI: 10.1038/aps.2018.14
66. Marneros AG. Effects of chronically increased VEGF-A on the aging heart. *The FASEB Journal*. 2018;32(3):1550–65. DOI: 10.1096/fj.201700761RR
67. Buckley CD, Ross EA, McGettrick HM, Osborne ChloeE, Haworth O, Schmutz C et al. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006;79(2):303–11. DOI: 10.1189/jlb.0905496
68. Loynes CA, Lee JA, Robertson AL, Steel MJG, Ellett F, Feng Y et al. PGE2 production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo. *Science Advances*. 2018;4(9):eaar8320. DOI: 10.1126/sciadv.aar8320
69. Bouchery T, Harris N. Neutrophil–macrophage cooperation and its impact on tissue repair. *Immunology & Cell Biology*. 2019;97(3):289–98. DOI: 10.1111/imcb.12241
70. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(11):723–37. DOI: 10.1038/nri3073
71. David C, Nance JB, Hubbard J, Hsu M, Binder D, Wilson EH. Stabilin-1 expression in tumor associated macrophages. *Brain Research*. 2012;1481:71–8. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.048
72. Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Shurupov V.S., Kzhyskowska Yu.G., Ryabov V.V. Myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016;31(2):100–3. [Russian: Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Шурупов В.С., Кжышкowska Ю.Г., Рябов В.В Стабилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2016;31(2):100–3]
73. Nahrendorf M, Swirski FK. Abandoning M1/M2 for a Network Model of Macrophage Function. *Circulation Research*. 2016;119(3):414–7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309194
74. Van der Laan AM, ter Horst EN, Delewi R, Begieneman MPV, Krijnen PAJ, Hirsch A et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *European Heart Journal*. 2014;35(6):376–85. DOI: 10.1093/eurheartj/eh331
75. Goonewardena SN, Stein AB, Tsuchida RE, Rattan R, Shah D, Hummel SL. Monocyte Subsets and Inflammatory Cytokines in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(5):358–65. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.014
76. Amir O, Spivak I, Lavi I, Rahat MA. Changes in the Monocytic Subsets CD14dimCD16+ and CD14++CD16– in Chronic Systolic Heart Failure Patients. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:616384. DOI: 10.1155/2012/616384
77. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010;116(16):e74–80. DOI: 10.1182/blood-2010-02-258558
78. Martini E, Kunderfranco P, Peano C, Carullo P, Cremonesi M, Schorn T et al. Single-Cell Sequencing of Mouse Heart Immune Infiltrate in Pressure Overload–Driven Heart Failure Reveals Extent of Immune Activation. *Circulation*. 2019;140(25):2089–107. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041694
79. Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, Stenmark K, Kharoor V. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:2164017. DOI: 10.1155/2019/2164017
80. Lavine KJ, Pinto AR, Epelman S, Kopecky BJ, Clemente-Casares X, Godwin J et al. The Macrophage in Cardiac Homeostasis and Disease: JACC Macrophage in CVD Series (Part 4). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2213–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2149



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,
Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.
**Фундаментальные и прикладные
аспекты мочегонной терапии**

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.