

Рябов В. В.¹, Гомбожапова А. Э.¹, Роговская Ю. В.¹,
Ребенкова М. С.¹, Алексеева Я. В.¹, Кжышковская Ю. Г.²

¹ – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,

НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а,

² – ФГАОУ высшего образования «Национальный исследовательский

Томский государственный университет», 634050, г. Томск, пр. Ленина, д.36

ВОСПАЛЕНИЕ КАК УНИВЕРСАЛЬНОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО ПОВРЕЖДЕНИЯ, РЕПАРАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ. ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИКЕ

Ключевые слова: воспаление, моноциты/макрофаги, острый коронарный синдром,
ремоделирование сердца, сердечная недостаточность, таргетная терапия

Ссылка для цитирования: Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Алексеева Я. В., Кжышковская Ю. Г.

Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром
коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. Кардиология. 2019;59(8S):15–23

РЕЗЮМЕ

Взгляды на теорию атерогенеза и развитие его осложнений претерпели многочисленные изменения. На сегодняшний день мы наблюдаем различные патологические процессы – атеросклероз, повреждение атеросклеротической бляшки и острый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктную репарацию миокарда и сердечную недостаточность, в патогенезе которых «сквозным» направлением является воспалительная реакция. В статье обсуждаются вопросы применения знаний о клеточно-молекулярных основах воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений – полученный опыт и перспективы.

Ryabov V. V.¹, Gombozhapova A. E.¹, Rogovskaya Yu. V.¹,
Rebenkova M. S.¹, Alekseeva Ya. V.¹, Kzhyshkowska Yu. G.²

¹ – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science,

Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

² – National Research Tomsk State University, Lenin Avenue 36, Tomsk, 634050

INFLAMMATION AS A UNIVERSAL PATHOGENETIC LINK BETWEEN INJURY, REPAIR AND REGENERATION, IN ACUTE CORONARY SYNDROME. FROM EXPERIMENT TO CLINIC

Keywords: inflammation, monocytes/macrophages, acute coronary syndrome, cardiac remodeling, heart failure, targeted therapy

For citation: Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S., Alekseeva Ya. V., Kzhyshkowska Yu. G.

Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration,
in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. Kardiologiya. 2019;59(8S):15–23

SUMMARY

Theory of atherogenesis and its complications underwent numerous changes. Today we observe that inflammation is a universal pathogenetic link between various processes such as atherosclerosis, rupture of atherosclerotic plaques and following myocardial infarction, post-infarction cardiac repair and heart failure. This review discusses examples, difficulties, and prospects of implementation of anti-inflammatory therapies in management of acute coronary syndrome and its complications.

Information about the corresponding author: Gombozhapova A. E., e-mail: gombozhapova@gmail.com

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС), включающий ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию, по-прежнему характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности [1].

В основе развития ОКС лежат атеросклероз и его осложнения в виде изъязвления атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза. На протяжении предшествующего столетия наиболее признанной и распространенной являлась ХС теория атеросклероза. Параллельно с ней, несколько медленней, раз-

вивалась и воспалительная концепция заболевания. Однако только по мере усовершенствования лабораторных и инструментальных методов диагностики связь воспаления и атеросклероза стала очевидной. Несовершенство ХС теории при этом подчеркнуло факт наличия тяжелого атеросклеротического поражения у пациентов с отсутствием нарушения липидного обмена. Более того, дополнительным фактором, укрепившим интерес к воспалительной концепции атеросклероза, явилось открытие плеiotропных эффектов статинов, а именно их иммунотропного и противовоспалительного действия [2]. Наличие противовоспалительных свойств статинов в виде снижения уровня маркеров воспаления было продемонстрировано в ряде крупных рандомизированных исследований. Закономерным стал вопрос о том, что же в большей степени обуславливает положительные результаты применения статинов в профилактике и лечении атеросклероза – гиполипидемическое или же их противовоспалительное действие.

Острый коронарный синдром является одним из наиболее тяжелых осложнений атеросклероза. Большинство недавних успехов в области медикаментозной терапии ОКС было достигнуто за счет действия на тромботический компонент развития данного состояния. Тем не менее, несмотря на применение антиагрегантной и реперфузионной терапии, частота ОКС и его осложнений остается высокой [3, 4]. В ходе поиска новых терапевтических стратегий были получены данные о повышенном уровне системного маркера воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка – в течение нескольких месяцев после острого коронарного события и его связи с развитием СН и высоким уровнем смертности. Эти наблюдения привели к изучению воспаления, как основного механизма дестабилизации атеросклеротической бляшки. В последующем появились сведения о возможности использования дополнительных воспалительных биомаркеров – сывороточного амилоида А, рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и других, как предикторов повторных ишемических событий [5, 6].

Одним из основных осложнений острого ИМ является развитие СН. Следует подчеркнуть, что современные методики инвазивного и медикаментозного лечения реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда у больных во время и после ИМ [7]. Даже в случае выполнения всех рекомендаций по лечению ИМ с подъемом сегмента ST у трети больных наблюдается прогрессирующее ремоделирование сердца, завершающееся развитием СН. У остальных пациентов неблагоприятное

ремоделирование либо отсутствует, либо имеет обратимый характер, либо наблюдается в отдаленные сроки заболевания [4]. Морфологические изменения, развивающиеся в ответ на гибель кардиомиоцитов, как в очаге некроза и перинфарктной зоне, так и в отдаленных участках миокарда, имеют хорошо изученную временную последовательность. В то же время процессы заживления инфарктированного участка и ремоделирования миокарда в каждом случае могут протекать по-разному, в том числе и в сходных клинических ситуациях при равных условиях: размер инфаркта, локализация, время от начала клиники до начала лечения, стратегия лечения, сопутствующая патология, возраст пациента. В одних случаях в раннем периоде развиваются смертельные осложнения; в других – формируется аневризма ЛЖ, диффузная дилатация его полости с развитием ремоделирования сердца и ХСН; в третьих – отмечается благоприятное течение заболевания. Таким образом, в результате накопления данных и новых знаний, касающихся СН, произошла эволюция взглядов на патофизиологические модели формирования и прогрессирования этого синдрома: кардиальная, кардиоренальная, циркуляторная, нейрогуморальная, цитокиновая [8]. Совершенствование и развитие медицинских технологий позволили перейти к изучению хронического асептического воспаления и его последствий, как клеточно-молекулярной основы постинфарктного ремоделирования сердца [9]. Работы, посвященные анализу клинико-морфологических и лабораторных параллелей выраженности воспалительного процесса в участке инфаркта и перинфарктной зоне, изучению состояния внеклеточного матрикса, помогли определить ряд предикторов неблагоприятного исхода заболевания. Однако механизм развития неблагоприятного ремоделирования миокарда до сих пор остается во многом не ясным [10], и на сегодняшний день, по-прежнему, одной из важнейших и неразрешенных проблем в патофизиологии является оценка характера воспалительной реакции, развивающейся в миокарде в ответ на острое ишемическое повреждение.

Воспаление в стратегии терапии ОКС: взлеты, падения и перспективы

В совокупности мы наблюдаем различные патологические процессы – атеросклероз, повреждение атеросклеротической бляшки и острый ИМ, постинфарктную репарацию миокарда и СН, в патогенезе которых «сквозным» направлением является воспалительная реакция. Безусловно, вопросов остается больше, чем ответов. Что является пусковым механизмом и ключевыми звеньями воспаления? Насколько универ-

сальна эта воспалительная реакция? Можно и нужно ли управлять воспалением?

Накоплено большое количество данных по изучению воспаления как клеточно-молекулярной основы развития сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее большинство полученных результатов не нашли нового инструмента – выхода в прикладное значение. Одной из немаловажных причин является тот факт, что многие результаты были получены в экспериментальных исследованиях. Часто это являлось единственной возможностью изучить сложные клеточно-молекулярные механизмы атерогенеза и его осложнений. Примером является применение клеточной терапии при ИМ. После получения многообещающих данных в исследованиях, проведенных на животных, последовала стремительная попытка трансляции результатов в клинику. Вместе с тем, в настоящее время использование клеточных технологий у пациентов с ИМ все еще остается предметом дискуссий [11]. Как оказалось, положительные результаты, полученные в эксперименте, не воспроизводятся в той же степени в клинике (табл. 1 [11]). При этом отсутствуют данные о влиянии клеточной

терапии на конечные точки и результаты, которые были бы получены в рамках доказательной медицины. Сохраняют свою актуальность вопросы, касающиеся механизмов действия клеточной терапии, источника и подготовки клеток, времени и способа их доставки, оценки клинической ситуации, при которой клеточная терапия может являться эффективным и безопасным методом лечения.

Необходимо сказать, что поиск новых методов лечения пациентов с ИМ не ограничивался лишь клеточными технологиями. С целью улучшения прогноза у этой группы больных в течение последних нескольких десятилетий было исследовано множество лекарственных молекул, направленных на механизмы воспаления, принимающих участие в каскаде ОКС (табл. 2). К сожалению, история большинства данных молекул повторила историю клеточной терапии – многообещающие результаты по снижению уровня маркеров воспаления и уменьшению размера инфаркта, полученные в моделях на животных и на доклинических фазах исследований, потерпели неудачу в крупных клинических исследованиях.

Таблица 1. Рандомизированные исследования по влиянию клеточной терапии на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда, адаптировано из [11]

Название исследования	Год	Число пациентов	Тип клеток	Результат
REGENT	2009	200	ККМ	Отсутствие влияния на ФВ ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ
HEBE	2011	200	КММ	Отсутствие влияния на ФВ ЛЖ через 4 месяца
REPAIR-AMI	2006	187	КММ	Увеличение ФВ ЛЖ на 2,5% через 4 месяца; отсутствие влияния на КДО ЛЖ
BOOST	2009	124	КММ	Отсутствие влияния на КДО ЛЖ на всех контрольных точках в течение 5 лет наблюдения
ASTAMI	2009	100	КММ	Отсутствие влияния на КДО ЛЖ на всех контрольных точках в течение 3 лет наблюдения
FINCELL	2008	77	КММ	Увеличение ФВ ЛЖ на 5% через 6 месяцев

КДО – конечный диастолический объем; ККМ – клетки костного мозга; КСО – конечный систолический объем.

Таблица 2. Исследования противовоспалительных стратегий, направленных на улучшение прогноза у больных ОКС, адаптировано из [4]

Мишень	Механизм	Лекарственное средство	Название исследования
Секреторная ФЛ A2	Неспецифический ингибитор активности секреторной ФЛ A2	Вареспладиб	FRANSIS, VISTA-16
Липопротеин-ассоциированная ФЛ A2	Прямой селективный ингибитор липопротеин-ассоциированной ЛП A2	Дарапладиб	ACS: SOLID-TIMI
C5 компонент комплемента	Моноклональные АТ к C5 компоненту комплемента	Пекселизумаб	COMPLY, COMMA, APEX AMI
P-селектин	Высокоспецифичные АТ к P-селектину	Инклакумаб	SELECT-ACS
P38 МАПК	Селективный ингибитор P38 МАПК	Лосмапимод	LATITUDE-TIMI 60
ИЛ-1β	Моноклональные АТ к ИЛ-1β	Канакиумаб	CANTOS

АТ – антитела; ИЛ – интерлейкин; МАПК – митоген-активируемая протеинкиназа; ФЛ – фосфолипаза.

На сегодня лишь канакинумаб – противовоспалительный агент, представляющий собой высокоаффинные человеческие моноклональные антитела к ИЛ-1 β , согласно промежуточным результатам исследования CANTOS продемонстрировал влияние на снижение частоты повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ и имеющих уровень высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л [12]. И вновь потенциальными объяснениями неудачи применения противовоспалительных стратегий лечения ИМ служат несовершенные экспериментальные модели заболевания и недостаточное понимание роли воспаления в патогенезе ИБС и ОКС. Таким образом, мы сталкиваемся с барьером в виде недостатка понимания клеточно-молекулярных механизмов воспалительной реакции, протекающей при ОКС, что, в свою очередь, ведет к отсутствию успеха в разработке новых терапевтических стратегий. Однако настоящий факт не должен быть сигналом для прекращения исследований по изучению воспаления, как «сквозного» звена патогенеза ССЗ. Напротив, он может быть расценен как основной вызов в области современной фундаментальной кардиологии. Так, успешным и обнадеживающим примером может служить использование в онкологии методов диагностики, подбора терапии и непосредственно методов лечения, основанных на клеточно-молекулярных технологиях.

Механизмы постинфарктной репарации и регенерации миокарда: роль системы врожденного иммунитета

Неоднозначные результаты клеточной терапии у пациентов с ИМ и накопление данных, подтверждающих факт того, что сердце человека не является постмитотическим органом, не способным к регенерации, привели к активному изучению эндогенных процессов, участвующих в репарации и регенерации миокарда [13]. При этом понимание механизмов как одного, так и другого процесса может являться фундаментальной основой для разработки терапевтических стратегий по восстановлению инфарктированного миокарда.

В последние годы предметом научного интереса стали клетки врожденного иммунитета – моноциты/макрофаги, как в здоровых тканях, так и при различной патологии. Этот интерес был всегда, однако современные приборы и технологии позволили по-новому подойти к изучению особенностей жизнедеятельности и функционирования этих клеток [14]. В отношении патогенеза ОКС макрофаги стали предметом научного интереса благодаря их важной роли в переходе воспалительной фазы постинфарктного восстановления миокарда в регенераторную.

Сердце состоит из нескольких типов клеток, включая кардиомиоциты. Это сердечные фибробласты, эндотелиальные, гладкомышечные клетки. В дополнение к основным типам клеток в физиологических условиях в сердце присутствуют и резидентные макрофаги, происходящие из эритромиелоидных предшественников желточного мешка. Точная функция резидентных сердечных макрофагов не установлена, однако принято считать, что они выполняют такие же витальные функции в поддержании гомеостаза, как и в других органах: фагоцитоз, регуляция ангиогенеза, образование соединительной ткани [15]. Другой пул мигрирующих макрофагов инфильтрирует тот или иной орган при повреждении. Так, острая ишемия миокарда и гибель кардиомиоцитов запускает воспалительную реакцию, одним из компонентов которой является миграция моноцитов периферической крови к очагу повреждения и их дифференцировка в макрофаги. С целью описания основных функциональных состояний макрофагов они были разделены на две субпопуляции: классически активированные/провоспалительные/М1 макрофаги и альтернативно активированные/противовоспалительные/М2 макрофаги.

В ответ на острую ишемию миокарда первыми инфарктированный миокард инфильтрируют нейтрофилы, их количество достигает пика через сутки от начала заболевания. В исследованиях по моделированию ИМ у мышей было показано, что воспалительные Ly6C^{high} моноциты мигрируют в миокард позже нейтрофилов и достигают своего пика к 3-им суткам заболевания [16]. Привлечение или «рекрутирование» Ly6C^{high} моноцитов происходит путем их взаимодействия с MCP-1/CCR2-хемокиновым рецептором. Воспалительные моноциты, дифференцируясь в макрофаги, экспрессируют на своей поверхности характерные биомаркеры. Одним из наиболее широко изученных маркеров М1 клеток является CD80. М1 макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, катепсины и матриксные металлопротеиназы. Основной функцией этих клеток является элиминирование клеточного дебриса и апоптотических клеток, что является необходимым условием для начала процесса репарации. В фазу репарации (начиная с 4-х суток ИМ) количество М1 макрофагов уменьшается и увеличивается количество М2 (Ly6C^{low}) клеток [16]. Данная субпопуляция макрофагов более гетерогенна. Среди макрофагов М2 выделяют несколько функциональных подтипов. Так, М2а возникают в ответ на стимуляцию ИЛ-4 и ИЛ-13; М2b – в ответ на действие иммунных комплексов, липополисахаридов и/или ИЛ-1 β ; М2с макрофаги – в ответ на стимуляцию ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β)

и глюкокортикоидов [17]. Эти подтипы макрофагов также различаются набором поверхностных маркеров (CD163, CD206, стабиллин-1 и рядом других) и секретируемых цитокинов. М2 макрофаги регулируют процесс ангиогенеза посредством фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и процесс образования соединительной ткани посредством TGF- β . При этом деплеция Ly6C^{high} и Ly6C^{low} клеток с использованием клодронатных липосом показала важность в благополучном течении постинфарктной репарации не какой-либо одной из субпопуляций, а именно координированного двухфазного ответа про- и противовоспалительных макрофагов [18].

Сходная двухфазная реакция моноцитов периферической крови наблюдалась и у пациентов с ИМ. В раннем периоде ИМ возрастало количество воспалительных CD14+CD16- моноцитов, которое достигало пика на день 2,6. Далее наблюдалось повышение CD14+CD16+ моноцитов, имеющее пик в регенераторную фазу на день 4,8 [19].

Таким образом, своевременное разрешение воспаления, то есть замещение Ly6C^{high} макрофагов Ly6C^{low} клетками, является необходимым условием для благоприятного течения постинфарктной репарации миокарда. Чрезмерная активация одной из субпопуляций, в свою очередь, приводит к экспрессии фактора некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), пролонгированной воспалительной реакции и повреждению тканей, воздействуя как на внеклеточный матрикс, так и на кардиомиоциты [20, 21]. В эксперименте показано, что у ApoE-/- мышей нарушался процесс разрешения постинфарктного воспаления [22]. Это выражалось в персистирующей инфильтрации воспалительных Ly6C^{high} клеток, развитии дилатации ЛЖ и СН. Клинические данные показали положительную корреляцию между высоким содержанием CD14+CD16- воспалительных моноцитов периферической крови в острую фазу ИМ и последующим развитием дилатации камер сердца и СН [19].

Таким образом, при остром ИМ воспаление развивается в ответ на некроз кардиомиоцитов и является универсальной биологической реакцией – типовым патологическим процессом, который завершается фазой репарации/регенерации. Моноциты/макрофаги и резидентные макрофаги являются ключевыми участниками воспалительной реакции, секретируют про- и противовоспалительные факторы, фагоцитируют погибшие клетки, способствуют формированию соединительной ткани, выделяют факторы ангиогенеза и фиброгенеза. Во многом моноциты/макрофаги определяют процесс ремоделирования сердца, выделяя эластазу, коллагеназу и гиалуронидазу, а также

воздействуя на процессы апоптоза и пролиферации кардиомиоцитов.

Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: трансляция в клинику

На сегодняшний день результаты экспериментальных исследований, изучающих роль субпопуляций макрофагов в процессе репарации миокарда, пока не нашли своего отражения в клинических работах. Фенотипические характеристики, молекулярный профиль и функциональная роль этих клеток у пациентов с ИМ остаются малоизвестными.

В качестве возможной модели для изучения макрофагов в клинических условиях нами предложен протокол по исследованию сердечных макрофагов у больных фатальным ИМ при помощи иммуногистохимического анализа с использованием биомаркеров данных клеток. В качестве основного маркера макрофагов был использован CD68, в качестве классических маркеров М2 макрофагов – CD163 и CD206, а в качестве дополнительного маркера М2 макрофагов – стабиллин-1 [23].

В результате нашего исследования мы наблюдали бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда [24]. Отличием от реакции, развивающейся в экспериментальной модели ИМ у мышей, являлась выраженная и продолжительная CD68+, CD163+, CD206+ и стабиллин-1+ макрофагальная инфильтрация на поздних сроках ИМ. Данное наблюдение может быть результатом различий между моделью, полученной на животных, и исследованием, выполненным на клиническом материале. Более того, мы не можем исключить возможность влияния таких факторов, как продолжающаяся ишемия, обширное повреждение миокарда, коморбидность пациентов. Несмотря на то, что М2 макрофаги создают условия для процессов заживления и репарации, длительное воздействие повреждающего фактора может приводить к чрезмерной активации М2 клеток и трансформировать их в антагонистов тканевого заживления. Одна из наших гипотез состоит в том, что дисбаланс в функционировании М1 и М2 макрофагов влечет за собой развитие неблагоприятного ремоделирования сердца, в основе которого лежит хроническое асептическое воспаление, смешанное с неконтролируемым фиброзом. Сходная динамика стабиллин-1+, CD163+ и CD206+ макрофагов говорит об их принадлежности к макрофагам М2 типа. При этом во всех группах и зонах количественно преобладали CD163+ клетки, что позволило нам сделать вывод о гетерогенности М2 макрофагов.

Поиск новых терапевтических мишеней для ограничения постинфарктного ремоделирования сердца является важным направлением в современной кардиологии. Полученные данные представляют собой шаг к трансляции экспериментальных данных о субпопуляциях сердечных макрофагов в постинфарктной репарации миокарда в клинические. Результаты работы подтверждают перспективность дальнейшего изучения макрофагов, их фенотипов, механизмов активации и поляризации с целью разработки методов определения степени и типа воспаления в миокарде, а также с целью применения свойств и функций данных клеток, как возможных терапевтических мишеней регенеративной медицины.

Макрофаги как потенциальная терапевтическая мишень

Интересным и активно изучающимся аспектом в настоящее время является феномен пластичности макрофагов. В эксперименте доказана возможность трансформации одного фенотипа макрофагов в другой (M1 в M2) в зависимости от стадии воспаления, воздействия цитокинов и других сигнальных молекул, секретируемых клетками окружения. Именно поэтому в настоящее время классификация макрофагов, подразделяющая их на M1 и M2 типы, считается достаточно упрощенной. Все шире признается, что ткани содержат более широкий спектр субпопуляций макрофагов, обладающих различными свойствами и функциональными характеристиками [25]. В зоне ИМ происходит пространственная и временная регуляция экспрессии различных цитокинов, хемокинов, факторов роста, что может влиять на фенотип макрофагов и приводить к последующему образованию их различных субпопуляций. Принимая во внимание то, что для обеспечения оптимальных условий рубцевания и предотвращения развития неблагоприятного ремоделирования миокарда необходимо своевременное подавление и сдерживание воспалительных сигналов, возникает вопрос о факторах, способных приводить к дефектам и отклонениям в пространственной и временной регуляции постинфарктной воспалительной реакции [26]. Учитывая гетерогенность, многофункциональность и возможность перепрограммирования одного фенотипа макрофагов в другой, вполне закономерно, что они привлекают к себе пристальное внимание как потенциальная целевая клетка – терапевтическая мишень, которая может изменять процесс репарации и структурно-функциональной перестройки сердца во время и после ИМ.

Важно отметить, что данное направление имеет особенности, которые следуют из физиологии клеток иммунной системы. Макрофаги играют решающую

роль в поддержании гомеостаза и защите организма от инфекций, а потому любая терапия должна быть специфичной для «негативных» фенотипов/функций макрофагов, точно дозированной и тщательно контролируемой, во избежание нарушения системной регуляции иммунного ответа.

Несмотря на сложные механизмы функционирования макрофагов, использование этих клеток в качестве таргетной терапии открывает широкие возможности. В исследовании по использованию липидных наночастиц для доставки малых интерферирующих РНК к моноцитам был продемонстрирован результат в виде блокирования CCR2-хемокинового рецептора, что, в свою очередь, приводило к подавлению «рекрутирования» воспалительного пула клеток и уменьшению реперфузионного повреждения миокарда у мышей [27]. В другой работе у ApoE-/- мышей с ИМ инъекция наночастиц с малыми интерферирующими РНК приводила к быстрому разрешению воспалительной реакции в миокарде и уменьшению проявлений СН [22]. Вполне возможно, что, этот подход применим к «пришлым» моноцитам/макрофагам, но не к резидентным клеткам. Другим вариантом воздействия на моноциты/макрофаги может стать попытка манипулирования фенотипом клеток. Однако для этого требуется четкое понимание механизмов, обеспечивающих переход от воспалительных к противовоспалительным фенотипам макрофагов. В настоящее время одним из основных рассматриваемых «переключателей» фенотипа является транскрипционный фактор IRF5 (регуляторный фактор интерферона 5). В изолированных макрофагах блокирование IRF5 приводило к сдвигу воспалительных M1-макрофагов в сторону альтернативно активированного фенотипа M2 [28]. У мышей с ИМ блокирование IRF5 приводило к супрессии генов, ассоциированных с M1-фенотипом макрофагов, и к снижению частоты развития постинфарктной СН [29].

Заключение

Мы наблюдаем различные патологические процессы сердечно-сосудистого континуума – атерогенез, повреждение атеросклеротической бляшки, ишемическое повреждение миокарда, постинфарктную репарацию миокарда, ремоделирование сердца, в патогенезе которых принимает участие воспалительная реакция. На сегодня накоплено большое количество знаний о роли воспаления в развитии кардиоваскулярной патологии. Тем не менее большинство из них не нашли своего отражения в клинической практике. Мы столкнулись с барьером в виде несовершенства экспериментальных моделей и недостатка понимания клеточно-молекулярных механизмов воспалительной реакции, что, в свою

очередь, привело к отсутствию успеха в разработке новых диагностических и терапевтических стратегий. Должно ли это стать сигналом для того, чтобы прекратить исследование воспаления, как «сквозного» звена патогенеза ССЗ? Безусловно, нет. Тот прогресс, который был сделан в отношении изучения данного направления в относительно короткие сроки, наряду с открытием способности миокарда к регенерации, является фактом, который доказывает перспективность дальнейших исследований.

Понимание клеточно-молекулярных основ воспалительной реакции в развитии сердечно-сосудистой патологии может стать прорывом в разработке новых методов профилактики, диагностики, лечения ОКС и его осложнений; может явиться ступенью в переходе к персонализированной медицине. Тот факт, что медицинская помощь, основанная на национальных и международных рекомендациях, эффективная на популяционном уровне, беспомощна в оценке индивидуальной чувствительности к тем или иным заболеваниям и ответам на терапевтические вмешательства, стал очевидным. Научные решения, предлагающие методы персонализации медицины, являются приоритетными направлениями международного здравоохранения. Активно развивается парадигма, основанная на принципах системной медицины, которая рассматривает организм человека как «network of networks», дословно – как «сеть, состоящую из сетей» [30]. Согласно данной концепции, каждый биологический уровень – от геномного до молекулярного, клеточного, органного и, наконец, организменного – может быть представлен

в виде сетей, состоящих из специфических компонентов и их взаимодействий. Возвращаясь к кардиологии, все ключевые механизмы сердечно-сосудистого континуума – кардиопротекция, воспаление, межклеточное взаимодействие, ангиогенез, кардиомиогенез, клеточная пролиферация, «старение» сердца – могут быть органично представлены в рамках парадигмы системной медицины [31].

В настоящее время сложно оценить и предсказать как будущее концепции системной медицины, так и дальнейшее развитие направления, посвященного изучению воспаления в развитии кардиоваскулярной патологии. Тем не менее современная ситуация, сложившаяся в кардиологии – реализация потенциала современных методов диагностики и лечения при сохраняющихся высоких показателях заболеваемости и смертности – делает дебаты относительно ценности изучаемых механизмов патогенеза ССЗ и потенциальной эффективности новых терапевтических стратегий бессмысленными и определяет актуальность фундаментальных исследований по изучению воспаления в патогенезе ССЗ на различных биологических уровнях. Условием успешности развития данного направления является проведение междисциплинарных исследований и взаимодействие фундаментальной, трансляционной и прикладной составляющих научного поиска.

Конфликт интересов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-04-01268.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2017. Statistical book. – М.: Rosstat; 170 p. [Russian: Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. – 170с. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf]. ISBN 978-5-89476-448-1
2. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation Research*. 2017;120(1):229–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
3. Tobbia P, Brodie B, Witzembichler B, Metzger C, Guagliumi G, Yu J et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention*. 2013;8(10):1134–42. DOI: 10.4244/EIJV8I10A176
4. Markov V.A., Ryabov V.V., Vyshlov E.V., Ryabova T.R., Shurupov V.S., Oyunarov E.O. et al. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. – Томск: STT; 244 p. [Russian: Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнаров Э.О. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT; 2014. – 244с]. ISBN 978-5-93629-516-4
5. Rymer JA, Newby LK. Failure to Launch: Targeting Inflammation in Acute Coronary Syndromes. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(4):484–97. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.07.001
6. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(16):1593–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.014
7. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *European Heart Journal*. 2016;37(16):1268–83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv592
8. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. In *Comprehensive Physiology*. – Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015. – P. 187-214. ISBN: 978-0-470-65071-4. In: *Comprehensive Physiology* Terjung R, editor -Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.;
9. Christia P, Frangogiannis NG. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013;43(9):986–95. DOI: 10.1111/eci.12118
10. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(5):255–65. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28

11. Tompkins BA, Natsumeda M, Balkan W, Hare JM. What Is the Future of Cell-Based Therapy for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2017;120(2):252–5. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310340
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
13. Snyder RJ, Lantis J, Kirsner RS, Shah V, Molyneaux M, Carter MJ. Macrophages: A review of their role in wound healing and their therapeutic use: Review of macrophages in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(4):613–29. DOI: 10.1111/wrr.12444
14. Fujii K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovascular Research*. 2014;102(2):232–9. DOI: 10.1093/cvr/cvu059
15. Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and Macrophage Heterogeneity in the Heart. *Circulation Research*. 2013;112(12):1624–33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890
16. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J-L et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The Journal of Experimental Medicine*. 2007;204(12):3037–47. DOI: 10.1084/jem.20070885
17. Braga TT, Agudelo JSH, Camara NOS. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:602. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00602
18. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(11):723–37. DOI: 10.1038/nri3073
19. Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, Kuroi A, Takarada S, Tanimoto T et al. Impact of Heterogeneity of Human Peripheral Blood Monocyte Subsets on Myocardial Salvage in Patients with Primary Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(2):130–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.021
20. Ismahil MA, Hamid T, Bansal SS, Patel B, Kingery JR, Prabhu SD. Remodeling of the Mononuclear Phagocyte Network Underlies Chronic Inflammation and Disease Progression in Heart Failure: Critical Importance of the Cardiosplenic Axis. *Circulation Research*. 2014;114(2):266–82. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301720
21. Anzai A, Anzai T, Nagai S, Maekawa Y, Naito K, Kaneko H et al. Regulatory Role of Dendritic Cells in Postinfarction Healing and Left Ventricular Remodeling. *Circulation*. 2012;125(10):1234–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.052126
22. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of Molecular Medicine*. 2016;94(7):739–46. DOI: 10.1007/s00109-016-1427-y
23. Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Kzhyshkowska J.G., Ryabov V.V. Phenotypic heterogeneity of cardiac macrophages during wound healing following myocardial infarction: perspectives in clinical research. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2018;33 (2):70–6. [Russian: Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Кжышковская Ю.Г., Рябов В.В. Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: перспективы клинических исследований. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2018;33(2):70–6]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76
24. Ryabov V, Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Kzhyshkowska J, Rebenkova M, Karpov R. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology*. 2018;223(4–5):413–21. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.006
25. Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nature Immunology*. 2016;17(1):34–40. DOI: 10.1038/ni.3324
26. Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, Ishida H, Saba R, Yamaguchi A et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(6):2151–66. DOI: 10.1172/JCI85782
27. Majmudar MD, Keliher EJ, Heidt T, Leuschner F, Truelove J, Sena BF et al. Monocyte-Directed RNAi Targeting CCR2 Improves Infarct Healing in Atherosclerosis-Prone Mice. *Circulation*. 2013;127(20):2038–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000116
28. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, Alzabin S, Lockstone H, Sahgal N et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nature Immunology*. 2011;12(3):231–8. DOI: 10.1038/ni.1990
29. Courties G, Heidt T, Sebas M, Iwamoto Y, Jeon D, Truelove J et al. In Vivo Silencing of the Transcription Factor IRF5 Reprograms the Macrophage Phenotype and Improves Infarct Healing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(15):1556–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.023
30. Trachana K, Bargaje R, Glusman G, Price ND, Huang S, Hood LE. Taking Systems Medicine to Heart. *Circulation Research*. 2018;122(9):1276–89. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310999
31. Broughton KM, Wang BJ, Firouzi F, Khalafalla F, Dimmeler S, Fernandez-Aviles F et al. Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration. *Circulation Research*. 2018;122(8):1151–63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312586

Обзор поступил 09.11.18 (Received 09.11.18)