

УДК 612.171.7

Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

А. Г. Овчинников*, Т. И. Арефьева, А. В. Потехина, А. Ю. Филатова, Ф. Т. Агеев, С. А. Бойцов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, 121552 Россия

*E-mail: artcardio2014@gmail.com

Поступила в редакцию 04.02.2020

Принята к печати 29.04.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.10990

РЕФЕРАТ Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) – тяжелое заболевание с неблагоприятным прогнозом, распространенность которого неуклонно возрастает и для которого до сих пор не найдено эффективных средств лечения. Все классы препаратов, улучшающие прогноз при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, оказались неэффективными при СНсФВ, что, по всей видимости, объясняется разными механизмами развития этих двух основных форм сердечной недостаточности. Согласно современной концепции развития СНсФВ ключевую роль в патогенезе заболевания играет хроническое низкоинтенсивное воспаление, которое вызывает дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла с последующим развитием фиброза миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции. На сегодняшний день «воспалительная» концепция развития СНсФВ подтверждена целым рядом доказательств. Считается, что борьба с воспалением может стать новой лечебной стратегией при СНсФВ. В обзоре рассмотрены механизмы развития микрососудистого воспаления в гипертрофированном миокарде; представлены экспериментальные и клинические доказательства эффективности противовоспалительных и иммуномодулирующих вмешательств при СНсФВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, фиброз, воспаление, макрофаг, лимфоцит.

СОКРАЩЕНИЯ ИЛ – интерлейкин; ИФ – интерферон; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; TNF – фактор некроза опухолей.

ВВЕДЕНИЕ

Примерно половина больных с сердечной недостаточностью имеют нормальную фракцию выброса. Распространенность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по отношению к другой форме сердечной недостаточности – с низкой фракцией выброса (СНнФВ) – ежегодно увеличивается на 1% [1]. Согласно обсервационным исследованиям 5-летняя выживаемость при СНсФВ составляет 50%, при этом каждый второй больной повторно попадает в больницу в течение ближайшего полугодия после предыдущей госпитализации [1].

Несмотря на большую значимость СНсФВ, эффективные средства лечения этого заболевания на сегодняшний день отсутствуют. Все классы препаратов, улучшающие прогноз при СНнФВ (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы, ингибиторы неприлизина), оказались неэффективными при СНсФВ, что, по всей видимости, объясняется различием в механизмах развития этих двух форм сердечной недостаточности. В основе СНнФВ лежит гибель кардиомиоцитов; при СНсФВ основными патофизиологическими изменениями являются замедление расслабления и снижение податливости

левого желудочка, где ключевую роль играет микрососудистое воспаление миокарда. На сегодняшний день данная «воспалительная» концепция поддерживается большинством экспертов [2] и подтверждена целым рядом клинических доказательств [3].

Большинство больных с СНсФВ имеют множество сопутствующих заболеваний, таких, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия [4]. Считается, что все эти заболевания наряду с пожилым возрастом индуцируют и поддерживают в организме хронический воспалительный статус, в результате чего запускается системная дисфункция эндотелия, в том числе в коронарном микроциркуляторном русле, что и приводит к диастолической дисфункции обоих желудочков. Воспаление миокарда представляет собой хорошо изученную последовательность дискретных иммунологических событий (*рис. 1*) [5, 6]. Все начинается с активации эндотелиальных клеток под действием провоспалительных цитокинов. Активированные эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии, вступающие во взаимодействие с соответствующими рецепторами циркулирующих моноцитов, из-за чего движение моноцитов в коронарных капиллярах замедляется вплоть до полной остановки. В коронарном микроциркуляторном русле больных с СНсФВ обнаруживается высокая экспрессия молекул адгезии (молекул межклеточной адгезии и E-селектина), что однозначно указывает на активацию эндотелиальных клеток [7].

«Прилипание» моноцитов к эндотелиальным клеткам является необходимым условием для ключевого шага во всей цепочке воспалительного процесса – миграции моноцитов из кровотока в субэндотелиальное пространство миокарда (*рис. 1*). Эта миграция происходит по градиенту концентрации хемоаттрактантов, прежде всего хемокина C-C (или моноцитарного хемотаксического белка-1, CCL2/MCP-1), высвобождаемых из «стрессового» миокарда. Проникнув в ткань, моноциты быстро превращаются в макрофаги, которые начинают вырабатывать основной цитокин фиброза – трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [7]. Под влиянием TGF- β фибробласты превращаются в миофибробласты и начинают усиленно вырабатывать коллаген, что закрепляет фиброз и приводит к прогрессии диастолической дисфункции левого желудочка. Согласно данным биопсии в миокарде больных при СНсФВ наблюдается значительное скопление активированных макрофагов, в большом количестве вырабатывающих TGF- β , что ассоциировано с активацией фибробластов и избыточным отложением коллагена [8, 9].

ВОСПАЛЕНИЕ И ФИБРОЗ МИОКАРДА УПРАВЛЯЮТСЯ МАКРОФАГАМИ

В экспериментальных моделях с перегрузкой давлением в гипертрофированном миокарде помимо фиброза всегда обнаруживаются и признаки воспаления, при этом области фиброза и воспаления обычно совпадают и чем более выражено воспаление, тем более выражен и фиброз [6]. Воспаление всегда случается раньше фиброза, и если удастся подавить воспаление, то это позволяет предотвратить и фиброз [6]. Как и любое другое воспаление, воспаление в гипертрофированном миокарде опосредуется реакциями врожденного и приобретенного иммунитета [10, 11], где ключевым событием является миграция моноцитов из кровотока в субэндотелиальное пространство миокарда с их последующим превращением в макрофаги. На основании экспрессии белков CD14 и CD16 моноциты человека разделяют на несколько основных подтипов: классические (CD14⁺⁺/CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺/CD16⁺) и неклассические (CD14⁺/CD16⁺⁺). Именно классические моноциты запускают воспаление при перегрузке давлением. Эти моноциты образуются в костном мозге из гемопоэтических предшественников и стволовых клеток (также небольшой их пул содержится в селезенке). Мобилизация моноцитов происходит под действием таких цитокинов, как хемокин CCL2/MCP-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, выделяемых активированными эндотелиоцитами и резидентными макрофагами [12, 13]. В крови больных с СНсФВ обнаружено значительное (в 2–4 раза) повышение содержания классических моноцитов, что подтверждает наличие у них системного провоспалительного статуса [8, 14].

В миокарде моноцитов почти нет, но в нем всегда присутствует определенное количество резидентных макрофагов. Макрофаги играют ключевую роль в регуляции образования и распада белков матрикса и при многих заболеваниях, в том числе и при СНсФВ, запускают фиброз [15]. В условиях стресса (например, при ишемии или перегрузке давлением) популяция макрофагов в миокарде существенно возрастает как за счет пролиферации резидентных макрофагов, так и миграции из кровотока классических моноцитов с последующим их превращением в макрофаги (*рис. 1*) [16, 17].

Резидентные макрофаги и макрофаги моноцитарного происхождения различаются по локализации в миокарде и выполняемым функциям. Макрофаги моноцитарного происхождения экспрессируют на своей поверхности рецепторы CCR2 к хемокину CCL2 (CCR2⁺-макрофаги); благодаря этому хемокину классические моноциты (предшественники CCR2⁺-макрофагов) покидают костный мозг и селезенку

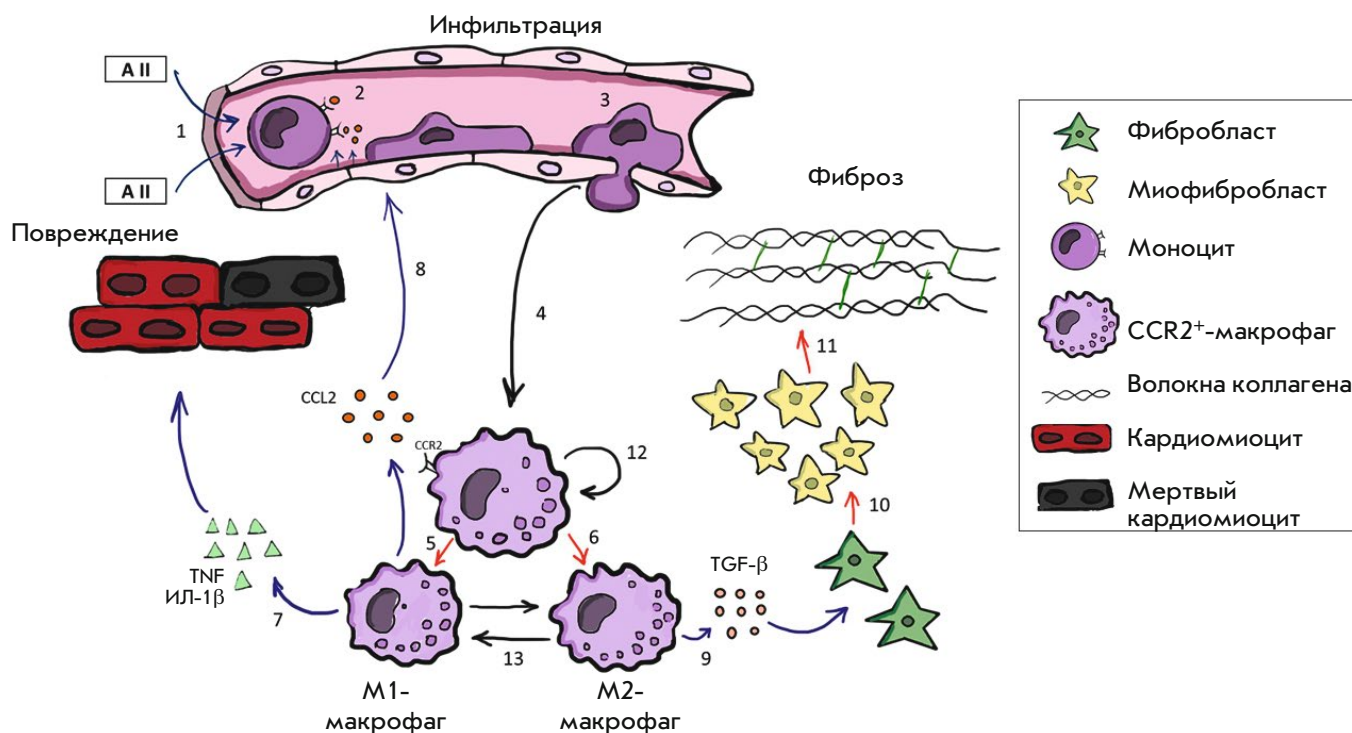


Рис. 1. Роль CCR2⁺-макрофагов в поддержании хронического микрососудистого воспаления в гипертрофированном миокарде. Под действием ангиотензина II (A II), высвобождаемого из «стрессового» миокарда (1), и хемокина CCL2, высвобождаемого активированными эндотелиальными клетками коронарного микроциркуляторного русла (2), классические моноциты покидают костный мозг и селезенку и привлекаются к миокарду. Под действием CCL2, вступающего во взаимодействие с рецепторами CCR2 на поверхности моноцитов, последние проникают в миокард (3), где превращаются в CCR2⁺-макрофаги (4), которые затем активируются и превращаются в M1- (5) и M2-макрофаги (6). M1-макрофаги через выработку провоспалительных цитокинов (TNF и ИЛ-1β) поддерживают воспаление и оказывают повреждающее воздействие на миокард (7), а через выработку CCL2 способствуют еще большей инфильтрации миокарда клетками воспаления (8). M2-макрофаги, наоборот, участвуют в восстановлении целостности поврежденных тканей посредством выработки цитокинов фиброза (прежде всего TGF-β) (9). Под влиянием TGF-β фибробласты превращаются в миофибробласты (10) и начинают усиленно вырабатывать коллаген (11), что закрепляет фиброз и приводит к прогрессии диастолической дисфункции левого желудочка. При хроническом микрососудистом воспалении популяция CCR2⁺-макрофагов поддерживается как за счет миграции все новых моноцитов (4), так и за счет пролиферации *in situ* уже проникших в миокард клеток (12). Под действием микроокружения макрофаги могут изменять свой функциональный статус, переходя от одного фенотипа к другому (13). Для хронического микрососудистого воспаления миокарда характерно одновременное присутствие трех основных стадий, которые при остром воспалении обычно следуют друг за другом: стадии инфильтрации, повреждения и репарации (фиброза). При этом наиболее характерным признаком хронического воспаления является стойкая активация макрофагов

и привлекаются к очагу воспаления [18]. CCR2⁺-макрофаги преимущественно активируются по классическому пути в присутствии интерферона (ИФ)-γ, вырабатываемого Т-хелперами типа 1, и микробных компонентов [19]. CCR2⁺-макрофаги играют решающую роль в инициации воспаления, вырабатывая провоспалительные цитокины и выступая в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов, поэтому их часто называют провоспалительными макрофагами (или M1-макрофагами). CCR2⁺-макрофаги являются основным клеточным

компонентом инфильтрации миокарда при его хроническом микрососудистом воспалении (например, при СНсФВ), при котором популяция CCR2⁺-макрофагов поддерживается как за счет миграции все новых моноцитов, так и за счет пролиферации *in situ* уже проникших в миокард клеток [12, 16]. CCR2⁺-макрофаги содержат инфламмосомы NLPR3, необходимые для процессинга и доставки в «стрессовый» миокард интерлейкина (ИЛ)-1β – важнейшего цитокина воспаления [16]. У мышей с дефицитом рецепторов CCR2 инфузия ангиотензина II в отличие

от особей дикого типа не сопровождалась активацией инфламмасом и образованием интерлейкина-1 β [20].

Поскольку резидентным макрофагам нет необходимости проникать в миокард, на их поверхности отсутствуют рецепторы CCR2 (CCR2⁻-макрофаги). Эти макрофаги восполняются исключительно за счет собственной пролиферации и происходят из зародышевого желточного мешка [16]. Резидентные макрофаги отвечают за поддержание тканевого гомеостаза и вырабатывают цитокины и факторы роста, способствующие ангиогенезу, активации фибробластов, синтезу коллагена и разрешению воспаления [21]. Подобными свойствами обладают и так называемые M2-макрофаги, которые дифференцируются из моноцитов с помощью интерлейкинов-4 и -13, вырабатываемых Т-хелперами типа 2, превращаясь в репаративные макрофаги [19]. M1-макрофаги встречаются преимущественно в очагах фиброза, в то время как M2-макрофаги и резидентные макрофаги обычно обнаруживаются в жизнеспособном миокарде вблизи микрососудистого русла [12]. Считается, что основной фенотип макрофагов определяется по факту их происхождения, однако возможно и их функциональное перевоплощение под влиянием микроокружения, из-за чего деление макрофагов на провоспалительные и репаративные весьма условно и не отражает в полной мере их пластичности и гетерогенности свойств [21]. Макрофаги чутко реагируют на изменение микроокружения и способны быстро менять свой функциональный статус, переходя от провоспалительного фенотипа к репаративному [22]. Более того, с использованием современных аналитических эпигенетических и генных технологий выявлен целый спектр промежуточных субпопуляций макрофагов с различной, зачастую смешанной, функциональной активностью [23].

В 2011 году D. Westermann и соавт. с помощью биопсии миокарда впервые доказали, что именно макрофаги инициируют фиброз миокарда у больных с СНсФВ [9]. Макрофаги «запускают» фиброз посредством нескольких механизмов, таких, как: 1) фагоцитоз умерших клеток; 2) выработка различных цитокинов, хемокинов и факторов роста (прежде всего, TGF- β); 3) выработка ингибиторов тканевых металлопротеиназ, уменьшающих скорость распада коллагена [19]. Кроме того, в «стрессовом» миокарде макрофаги синтезируют ренин и ангиотензинпревращающий фермент и участвуют тем самым в локальном (паракринном) образовании ангиотензина II – мощного активатора фибробластов [24]. Помимо стимуляции фибробластов ангиотензин II мобилизует моноциты из костного мозга и селезенки [25].

Активированные макрофаги вырабатывают не только TGF- β , но и другие стимуляторы проли-

ферации фибробластов – галектин-3 и остеопонтин. Галектин-3 относится к семейству растворимых бета-галактозидсвязывающих лектинов, он способен прямо активировать миофибробласты [26], а также через стимуляцию фагоцитарной активности макрофагов и последующей выработки TGF- β [27]. Как показали F. Edelmann и соавт., у больных с СНсФВ даже незначительное увеличение уровня галектина-3 плазмы (в среднем с 12.1 до 13.8 нг/мл) в течение 1 года сопровождалось существенным усилением фиброза миокарда и ухудшением прогноза заболевания [28]. В другом исследовании у больных, госпитализированных по поводу обострения сердечной недостаточности, содержание в крови остеопонтинина – цитокина, активирующего фибробласты, на момент выписки предсказывало общую смертность и риск повторной госпитализации лишь у лиц с сохраненной, но не со сниженной фракцией выброса [29].

Воспаление в миокарде как при его ишемическом повреждении, так и при перегрузке давлением опосредуется одними и теми же клетками – макрофагами моноцитарного происхождения [30]. При инфаркте миокарда интенсивность воспаления на порядок выше, чем при перегрузке давлением, что связано с различием в стимулах воспаления. При инфаркте задействован один из самых мощных стимулов в виде умерших клеток, что приводит к быстрому и значительному скоплению клеток воспаления в области некроза, необходимых для резорбции погибшего миокарда [31]. При перегрузке давлением кардиомиоциты, если и гибнут, то в минимальной степени, и истинные причины запуска хронического воспаления до сих пор не ясны. В качестве возможных кандидатов указывают на цитокины, связанные с сопутствующими заболеваниями (ожирением, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и др.), реактивные формы кислорода и ангиотензин II. Гипертрофированный миокард в больших количествах выделяет ангиотензин II, который провоцирует воспаление через образование свободных радикалов кислорода и стимуляцию внутриклеточных сигнальных путей, вызывающих активацию фактора транскрипции NF κ B [32, 33]. Помимо этого, ангиотензин II через AT₁-рецепторы запускает миграцию дендритных клеток и пролиферацию макрофагов и CD4⁺ Т-лимфоцитов [34]. При перегрузке давлением клетки миокарда продуцируют матриксные металлопротеиназы (по крайней мере, на начальных стадиях), что приводит к расщеплению волокон коллагена с образованием так называемых DAMP (молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением). Последние, связываясь с Toll-подобными рецепторами макрофагов, вызывают активацию NF κ B-ассоциированных внутриклеточных процес-

сов и запускают полномасштабный воспалительный ответ [35]. Нельзя полностью сбрасывать со счетов и гибель кардиомиоцитов, пусть и не такую массивную, как при инфаркте миокарда, но, по-видимому, вполне достаточную для того, чтобы инициировать в гипертрофированном миокарде воспаление [15]. Поскольку все эти факторы – провоспалительные цитокины, ангиотензин II и активные формы кислорода – воздействуют на постоянной основе, воспаление миокарда при перегрузке давлением носит хронический характер с одновременным присутствием всех тех стадий, которые при остром воспалении (например, при инфаркте миокарда) обычно следуют друг за другом: стадии инфильтрации, повреждения и репарации (фиброза; *рис. 1*). И одним из наиболее характерных признаков хронического воспаления является стойкая активация макрофагов.

До сих пор не ясно, какие именно факторы микроокружения способствуют функциональной перестройке макрофагов. Подобная трансформация в любом случае должна предусматривать многочисленные и многоуровневые межклеточные взаимодействия. Ключевым фактором перехода макрофагов от воспалительного фенотипа к репаративному при инфаркте миокарда считается поглощение макрофагами умерших кардиомиоцитов, и по мере «загрузки» клеточным детритом макрофаги перестают выделять провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли, TNF) и начинают вырабатывать профибротические цитокины (ИЛ-10 и TGF- β) [36]. В свою очередь, репаративные макрофаги, простимулировав выработку коллагена и тем самым поучаствовав в формировании постинфарктного рубца, затем полностью «выводятся из игры» через апоптоз. В гипертрофированном же миокарде макрофаги не могут «выключиться» и постоянно находятся в активированном состоянии, из-за чего фиброз перерождается из компенсаторной реакции в сугубо патологический и плохо контролируемый процесс. Культивирование *in vitro* моноцитов здоровых людей в среде, содержащей сыворотку, взятую от больных с СНсФВ, приводило к превращению этих моноцитов в макрофаги, вырабатывающие в больших количествах профибротический цитокин интерлейкин-10 [14].

Стоит отметить, что одни и те же цитокины могут быть полезны при СНсФВ, но небезопасны при СНсФВ, что следует учитывать при разработке терапевтических мер по сдерживанию дисфункции миокарда. Например, при инфаркте миокарда ИЛ-10, кратковременно вырабатываемый макрофагами, принимает активное участие в разрешении воспаления и восстановлении поврежденных тканей, что самым благотворным образом сказывается на постинфарктном заживлении миокарда [37].

Однако при перегрузке давлением устойчивая экспрессия ИЛ-10, наоборот, потенцирует дисфункцию левого желудочка через стимуляцию фиброза [8]. Экспрессия гена ИЛ-10 в миокарде крыс спустя 16 недель после инфаркта миокарда была значительно ниже по сравнению с контрольной группой [38]. Напротив, у мышей с СНсФВ, развившейся в ходе естественного старения, экспрессия ИЛ-10 была в 9 раз выше, чем у более молодых особей [8]. Подобную двойственность эффектов ИЛ-10 наблюдали и в другом эксперименте, в котором кратковременная экспрессия ИЛ-10 в легких под действием доксициклина (антибиотика тетрациклиновой группы) ослабляла острое воспаление у мышей, вызванное бактериальным липополисахаридом [39]. Однако длительная (в течение 1 месяца) сверхэкспрессия этого цитокина, наоборот, провоцировала развитие фиброза легких [40]. Таким образом, переход макрофагов от провоспалительного к репаративному фенотипу при инфаркте миокарда оказывает защитное действие, однако при перегрузке давлением длительная активация репаративных макрофагов в конечном счете способствует избыточному отложению коллагена, повышению жесткости левого желудочка и прогрессии диастолической дисфункции.

РОЛЬ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА В СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКЕ ГИПЕРТРОФИРОВАННОГО ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Приобретенный иммунитет играет важную роль в развитии острого воспаления в миокарде, а также при постинфарктном ремоделировании [41, 42]. Гораздо меньше известно об участии клеток приобретенного иммунитета в структурной перестройке левого желудочка при перегрузке давлением. Выше уже было сказано, что микрососудистое воспаление в гипертрофированном миокарде носит хронический характер. В очагах хронического воспаления всегда можно обнаружить Т- и В-лимфоциты, которые, наряду с макрофагами и активно с ними взаимодействуя, участвуют в поддержании этого воспаления (*рис. 2*). Миграция лейкоцитов в очаг воспаления происходит под действием хемокинов и цитокинов, выделяемых активированными макрофагами (главным образом TNF и ИЛ-1). Макрофаги выступают в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов, экспрессируют на своей поверхности так называемые костимуляторные молекулы и вырабатывают цитокины (ИЛ-12 и др.), которые активируют Т-лимфоциты. В свою очередь, активированные Т-лимфоциты продуцируют цитокины (ИФ- γ , ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13), способствующие активации макрофагов – замыкается порочный круг (*рис. 2*).

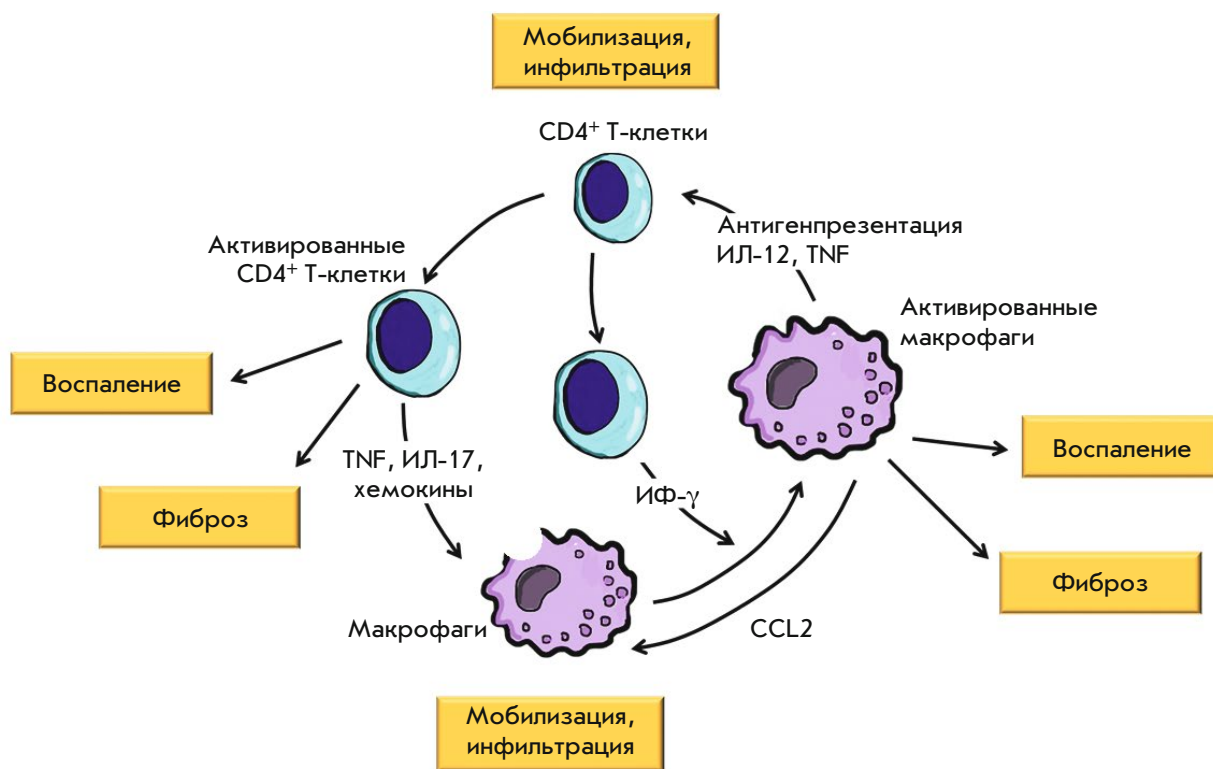


Рис. 2. Взаимодействие между макрофагами и CD4⁺ Т-лимфоцитами при хроническом микрососудистом воспалении в гипертрофированном миокарде. Активированные макрофаги (M1-макрофаги) с помощью цитокина TNF стимулируют мобилизацию и инфильтрацию CD4⁺ Т-лимфоцитов, а с помощью презентации антигена их активируют. Кроме того, M1-макрофаги через ИЛ-12 стимулируют выработку Т-клетками ИФ-γ, который способствует еще большей активации макрофагов и выделению ими ключевого хемокина воспаления CCL2, что, в свою очередь, привлекает в миокард дополнительное число моноцитов. Активированные CD4⁺ Т-клетки через выработку TNF, ИЛ-17 и хемокинов могут напрямую стимулировать миграцию макрофагов. Таким образом, замыкается порочный круг, когда активация одних клеток приводит к активации других и наоборот. Конечным результатом является прогрессирующая инфильтрация миокарда воспалительными клетками и «закрепление» (хронизация) процесса воспаления. Активированные Т-клетки и макрофаги участвуют как в поддержании воспаления, так и в стимуляции фиброза миокарда

Т-лимфоциты могут выступать в качестве «передаточного звена» между микрососудистым воспалением и фиброзом миокарда. T. Nevers и соавт. предположили, что миграция Т-клеток в миокард является важным шагом в патогенезе гипертонического ремоделирования сердца [43]. Констрикция восходящей аорты у мышей с дефицитом α-цепи Т-клеточного рецептора (линия TCRα^{-/-}) не сопровождалась инфильтрацией миокарда CD4⁺ Т-лимфоцитами, эти особи имели нормальные размеры и сократимость левого желудочка, а также низкую экспрессию молекул межклеточной адгезии и мозгового натрийуретического гормона в миокарде и существенно меньший его фиброз по сравнению с особями дикого типа. Более того, когда у мышей дикого типа сразу после констрикции аорты был спровоцирован дефицит Т-клеток (посредством введения антител к моле-

кулам CD3), то спустя 4 недели после операции у них отмечалось значительное уменьшение тяжести систолической дисфункции левого желудочка и фиброза миокарда.

В другом эксперименте с констрикцией аорты развитие гипертрофии левого желудочка у мышей было ассоциировано с внутрисердечной активацией CD4⁺ Т-лимфоцитов, в то время как у особей с дефицитом этих клеток гипертрофия и фиброз миокарда были выражены в гораздо меньшей степени [44]. Генетически обусловленный дефицит Т- и В-лимфоцитов (мышь линии RAG2KO) сопровождался существенно меньшей систолической дисфункцией левого желудочка, снижением экспрессии мозгового натрийуретического гормона в миокарде и уменьшением фиброза (наряду с уменьшением инфильтрации миокарда макрофагами). Однако все

эти положительные изменения полностью исчезали после восполнения содержания Т-лимфоцитов [44]. И если дефицит CD4⁺ Т-лимфоцитов (линия МНСII КО) препятствовал развитию дисфункции левого желудочка, то особи с дефицитом CD8⁺ Т-лимфоцитов (линия CD8КО) не отличались от особей дикого типа по тяжести дисфункции левого желудочка. Подобное благоприятное течение гипертрофии отмечено и у мышей линии ОТИ (Т-лимфоциты этих мышей утратили способность к активации антигенпрезентирующими клетками), что подтверждает ключевую роль CD4⁺ Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток в развитии фиброза миокарда. Негативное влияние CD4⁺ Т-лимфоцитов на ремоделирование сердца по сравнению с CD8⁺ Т-лимфоцитами показано и Тае Yи и соавт. [45], что особенно важно с учетом прямого цитотоксического эффекта CD8⁺ Т-клеток.

Вклад активации CD4⁺ Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками в развитие дисфункции миокарда подтвержден в исследовании М. Kallikourdis и соавт. [46], где в модели с констрикцией аорты с помощью иммунодепрессанта абатацепта (селективного модулятора костимулирующего сигнала, необходимого для полной активации Т-лимфоцитов) была предотвращена стимуляция Т-клеток дендритными клетками, В-клетками и макрофагами. Это позволило сохранить нормальную систолическую функцию левого желудочка при назначении препарата в разные сроки эксперимента: в момент перевязки аорты и спустя неделю после операции. Положительное влияние препарата на систолическую функцию сопровождалось снижением экспрессии мозгового натрийуретического гормона и уменьшением тяжести фиброза миокарда, а также снижением содержания Т-клеток в миокарде и экспрессии активированными антигенпрезентирующими клетками молекул, участвующих в костимуляции Т-клеток (например, фактора воспаления аллогraftа-1).

Регуляторные Т-клетки, в отличие от Т-хелперных, защищают сердце и уменьшают выраженность ремоделирования левого желудочка [47, 48]. Регуляторные Т-клетки обладают иммуносупрессорным действием и обеспечивают поддержание иммунного гомеостаза. Показано, что нехватка регуляторных Т-клеток приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в то время как восстановление или увеличение содержания этих клеток положительно влияет на течение иммунных заболеваний [49]. Регуляторные Т-клетки не только обладают способностью «выводить из игры» остальные Т-лимфоциты, но и подавляют активность макрофагов [50, 51], что позволяет рассматривать их в качестве клеток, потенциально способных завершать хроническое вялотекущее воспаление гипертрофи-

рованного миокарда и тем самым прекращать дальнейшее накопление коллагена. В эксперименте с инфузией ангиотензина II мышам Н. Kvakap и соавт. показали, что увеличение популяции регуляторных Т-клеток в организме путем их экзогенного введения уменьшает инфильтрацию миокарда макрофагами и позволяет предотвратить развитие фиброза [52].

Поскольку хроническое воспаление представляет собой затянувшуюся иммунную реакцию организма на персистирующие стимулы, заметную роль в гипертоническом ремоделировании сердца могут играть В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты обычно представлены в очагах хронического воспаления; однако значимость вырабатываемых ими антител не установлена; скорее всего, это аутоантитела к измененным компонентам поврежденной ткани. А. Cordero-Reyes и соавт. в эксперименте с инфузией ангиотензина II и антагониста эндотелиальной синтазы оксида азота сравнивали мышей с дефицитом лимфоцитов: с дефицитом Т- и В-лимфоцитов (т.е. с тотальным иммунодефицитом), с изолированным дефицитом или В-, или Т-лимфоцитов [53]. В группе мышей дикого типа (т.е. с нормальным содержанием лимфоцитов обоих типов) и в группе изолированного дефицита Т-клеток ремоделирование и фиброз левого желудочка были выражены в гораздо большей степени, чем в группе изолированного отсутствия В-клеток и группе тотального иммунодефицита. У особей с дефицитом В-клеток экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6 и TNF) была значительно ниже, чем у особей с нормальным содержанием В-клеток. Восстановление же содержания В-клеток у особей с тотальным дефицитом лимфоцитов не только усиливало экспрессию мозгового натрийуретического гормона, ИЛ-1β, ИЛ-6 и TNF, но и приводило к нарастанию гипертрофии и фиброза левого желудочка. Экспрессия профибротического цитокина ИЛ-10 была снижена у всех животных с повреждением миокарда, однако максимальные значения этого показателя, близкие к показателям в интактном миокарде, отмечены в группе с дефицитом В-клеток. Положительное окрашивание миокарда на иммуноглобулин G3 (маркер аутоиммунного поражения миокарда) выявлено во всех группах с нормальным содержанием В-клеток (т.е. в группах дикого типа, с дефицитом Т-клеток, с тотальным дефицитом с последующим восстановлением содержания В-клеток). В этом же исследовании в опыте *in vitro* активированные В-лимфоциты стимулировали выработку коллагена миофибробластами.

Не так давно выявлена связь между В-клетками и мобилизацией моноцитов. Эта связь, по-видимому, опосредуется выработкой В-клетками хемокина

CCL7, способствующего высвобождению моноцитов из костного мозга и их миграции в область воспаления [54]. Благодаря своей антигенпрезентирующей способности В-клетки могут модулировать ответ со стороны Т-клеток. Это позволяет рассчитывать на подавление активности Т-клеток и предотвращение миграции моноцитов в миокард путем модификации поведения В-клеток. Значимость подобной презентации антигена В-клетками показана в нескольких исследованиях [43, 44]. С другой стороны, T. Guzik и соавт. выявили большее значение Т-клеток в развитии дисфункции левого желудочка, связанной с перегрузкой давлением [55]. Показано, что степень повреждения миокарда у мышей с дефицитом лимфоцитов обоих типов (линия RAG-1-/-) в ответ на инфузию ангиотензина II была существенно меньше, чем у контрольных особей. Однако заместительное восполнение содержания Т-клеток (но не В-клеток!) приводило к восстановлению «полномасштабного» повреждения миокарда. Участие лимфоцитов в формировании и прогрессировании диастолической дисфункции и СНсФВ у людей активно изучается. Участие В-лимфоцитов в патогенезе сердечной недостаточности показано в биопсийном исследовании K. Youker и соавт., в котором в миокарде большинства больных с выраженной сердечной недостаточностью различной этиологии обнаружены аутоантитела к различным компонентам сердца [56].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ СНсФВ

В целом идею иммуномодуляции при сердечной недостаточности активно проверяли на протяжении последних 20 лет в многочисленных клинических испытаниях: COPE-ADHF с кортикостероидами, METIS с метотрексатом, IMAC с иммуноглобулином, RENEWAL и ATTACH с ингибиторами TNF. К сожалению, результаты этих клинических исследований, выполненных преимущественно на больных с СНсФВ, оказались неубедительными или, по меньшей мере, противоречивыми [57]. Так, экспериментальные доказательства высокой эффективности ингибиторов TNF [58, 59] не были подтверждены в клинических испытаниях, где конкурентный ингибитор рецепторов к TNF этанерцепт и препарат моноклональных антител к TNF инфликсимаб оказались неэффективными при СНсФВ и даже в ряде случаев повышали риск смерти больных [60, 61]. Неудачу этих испытаний связывали с избыточным антагонизмом TNF и подавлением его защитного действия в виде предотвращения апоптоза кардиомиоцитов в условиях стресса. Считается, что влияние на иммунную систему препаратами широкого спектра действия при сердечной недостаточности нежелательно и требуются более точечные воздействия.

Так, в недавно завершившемся испытании CANTOS целенаправленное подавление активности одной из изоформ интерлейкина-1 (изоформы β) с помощью моноклонального антитела канакиумаб у постинфарктных больных сопровождалось значительным улучшением прогноза [62]. Но в качестве основной причины неудачи всех перечисленных исследований обычно упоминают тот факт, что при СНсФВ воспаление в миокарде обнаруживается лишь на продвинутых стадиях заболевания и формируется по типу реактивных изменений организма в ответ на тяжелую систолическую дисфункцию левого желудочка; на более ранних стадиях ремоделирование «управляется» через смерть кардиомиоцитов [63]. При СНсФВ в основе ремоделирования (прогрессии фиброза и диастолической дисфункции) с самого начала лежит хроническое микрососудистое воспаление миокарда. А поскольку любое воспаление опосредуется иммунными клетками, сейчас во всем мире активно изучается возможность подавления и модуляции иммунного ответа именно при СНсФВ.

Одно из самых ранних воспалительных событий в гипертрофированном миокарде – увеличение выработки хемокина CCL2/МСР-1 эндотелиальными клетками и резидентными макрофагами. По сути, именно с этой реакции и начинается вся воспалительная цепочка, и поскольку согласно известному медико-биологическому закону наиболее эффективными оказываются те вмешательства, которые воздействуют на самые ранние звенья патологического процесса (в данном случае, воспалительного), блокирование CCL2/МСР-1 представляется крайне привлекательной терапевтической мишенью. В нескольких экспериментальных моделях с перегрузкой давлением подавление активности этого белка путем генных манипуляций [64] или иммунологически (посредством введения блокирующих антител) [65] предотвращало развитие фиброза миокарда и улучшало диастолическую функцию левого желудочка.

Блокирование основной «оси» воспаления – хемотаксического пути CCL2–CCR2 – не только препятствует миграции в миокард CCR2⁺-моноцитов, но может изменять функциональную активность фибробластов. Так, у мышей с дефицитом рецепторов CCR2 или хемоаттрактанта CCL2/МСР-1 инфузия ангиотензина II приводила не только к существенно меньшей инфильтрации миокарда макрофагами, но и к снижению экспрессии гладкомышечного α -актина (маркер активации миофибробластов), а также к меньшей тяжести фиброза и диастолической дисфункции левого желудочка по сравнению с особями дикого типа [64, 66, 67]. Интересно, что в этих экспериментах подавление воспаления не влияло на гипертрофию миокарда, что указывает

на принципиальное различие в ростовых стимулах кардиомиоцитарного и интерстициального компартов: гемодинамическая нагрузка в первом случае и воспаление во втором.

Изменение фенотипической активности макрофагов может в скором времени стать важным способом уменьшения дисфункции миокарда неинфекционной природы. Сейчас активно изучается принципиально новый способ воздействия на макрофаги – с помощью внутрикоронарного введения клеток кардиосферы, представляющей собой гетерогенную взвесь стволовых клеток, извлеченных из миокарда в ходе биопсии и специально обработанных. Эти клетки способны превращаться в клетки разных линий, обладающие противовоспалительной и антифибротической активностью [68]. Защитное действие клеток кардиосферы реализуется через макрофаги, что доказывается экспериментом de Couto и соавт., где истощение содержания макрофагов с помощью клодроната у крыс ослабляло способность клеток кардиосферы уменьшать зону инфаркта миокарда [69]. Введение клеток кардиосферы соль-чувствительным крысам Дахла после их нахождения на диете с избыточным содержанием соли уменьшало выраженность системного воспаления и инфильтрацию миокарда макрофагами, что сопровождалось уменьшением выраженности фиброза миокарда, снижением давления наполнения левого желудочка, уменьшением застоя в легких и улучшением выживаемости в целом [70]. В этом исследовании введение клеток кардиосферы не влияло на гипертрофию левого желудочка и артериальное давление, что лишний раз доказывает главенствующую роль воспаления и фиброза в развитии СНсФВ. Считается, что клетки кардиосферы вырабатывают экзосомы (микровезикулы), содержащие «полезные» микроРНК, которые нужным образом изменяют транскриптом клеток-реципиентов [71, 72]. В США продолжается клиническое испытание фазы II по внутрикоронарному введению аллогенных клеток кардиосферы больным с СНсФВ (clinicaltrials.gov: NCT02941705).

С учетом исключительной фенотипической пластичности макрофагов в будущем наиболее востребованными окажутся средства «точечного» воздействия на макрофаги, подавляющие их воспалительные и профибротические свойства, но не влияющие на их способность поддерживать гомеостаз миокарда и защищать от инфекции. В этой связи активно тестируются альтернативные стратегии, например, использование наночастиц, доставляющих непосредственно в поврежденный миокард «терапевтический груз», нацеленный на подавление миграции моноцитов [73, 74]. В качестве подобного «терапевтического груза» могут выступать малые интерферирующие РНК, ко-

торые с помощью наноносителей можно сравнительно легко доставить к фагоцитам иммунной системы (прежде всего к макрофагам), внутри которых они достигают «узлов принятия решения» по поляризации макрофагов и изменяют транскрипцию «нужных» генов, что позволяет избежать нежелательных побочных реакций, характерных для иммуносупрессии широкого спектра действия [75].

В свое время было замечено, что лечение больных ревматоидным артритом с помощью анакинры – блокатора рецепторов к интерлейкину-1, приводит к улучшению работы сердца, что послужило поводом для тестирования этого препарата у больных с СНсФВ. В 2014 году в США проведено поисковое исследование D-HART по оценке эффективности анакинры у больных с СНсФВ и провоспалительным статусом (с уровнем С-реактивного белка > 2 г/мл). В этом испытании введение анакинры 12 больным в течение 2 недель сопровождалось ослаблением проявлений системного воспаления (снижением содержания С-реактивного белка на 74% от исходной величины) и статистически значимым увеличением пикового потребления кислорода (на 1.2 мл/кг/мин) [76]. И хотя в следующем испытании D-HART-2 с участием 31 больного более длительное введение анакинры (12 недель) не привело к увеличению пикового потребления кислорода, тем не менее, оно ассоциировалось со снижением уровня мозгового натрийуретического гормона в крови [77]. На сегодняшний день не ясно, насколько канакинумаб, блокирующий эффекты изоформы β интерлейкина-1 и доказавший высокую эффективность у постинфарктных больных [62], способен улучшать диастолическую функцию у больных с СНсФВ.

Но в любом случае, использование столь мощных противовоспалительных препаратов, как анакинра и канакинумаб, небезопасно из-за риска побочных эффектов, особенно у пожилых и ослабленных больных, коих среди больных с СНсФВ большинство. Гораздо безопаснее в этих условиях использовать ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы, или статины, обладающие пусть и не столь мощным противовоспалительным действием, как блокаторы ИЛ-1, но вполне достаточным для того, чтобы подавить хроническое низкоинтенсивное воспаление в миокарде. Именно в этом случае будет соблюден принцип соразмерности патологического субстрата (хронического низкоинтенсивного воспаления) с силой воздействия препарата на этот субстрат («мягкое» противовоспалительное действие статинов), что свойственно наиболее эффективным терапевтическим вмешательствам. На сегодняшний день имеются определенные доказательства эффективности статинов при СНсФВ. По данным биопсии, у больных с СНсФВ,

принимавших статины, было ниже содержание в миокарде нитротирозина (маркера активности окислительных процессов), выше активность протеинкиназы G, меньше размер кардиомиоцитов и ниже остаточное напряжение кардиомиоцитов по сравнению с больными с СНсФВ, не принимавшими статинов [63]. В отечественном ретроспективном когортном исследовании, проведенном среди 223 больных с компенсированным (бессимптомным) гипертоническим сердцем, отсутствие приема статинов стало независимым предиктором последующего развития СНсФВ; прием же статинов был ассоциирован с трехкратным снижением риска развития СНсФВ и двукратным снижением риска прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка (увеличения ее степени) [78]. Согласно предварительным данным отечественного одноцентрового проспективного клинического исследования прием розувастатина и аторвастатина больными с СНсФВ, ранее их не принимавшими, сопровождался значительным улучшением переносимости нагрузки, что сопровождалось восстановлением диастолического резерва и снижением давления наполнения левого желудочка как в покое, так и на высоте нагрузки [79]. В недавнем крупном метаанализе показано, что у больных с сердечной недостаточностью и фракцией выброса >40% прием статинов ассоциирован с достоверным снижением общей смертности на 15%, сердечно-сосудистой смертности на 17% и частоты госпитализаций из-за обострения сердечной недостаточности на 24% [80]. Все «диастолические» эффекты статинов – противовоспалительный, антифибротический и улучшающий функцию эндотелия – зависят от степени ингибирования ГМК-КоА-редуктазы в клетках миокарда: кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, макрофагах и лимфоцитах [81]. Значение могут иметь и фармакокинетические свойства статинов, где преимущество, по-видимому, будут иметь жирорастворимые статины, способные беспрепятственно преодолевать плазматическую мембрану и проникать внутрь клеток различного типа [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СНсФВ представляет собой сложное патологическое состояние, имеющее разнообразные фенотипические проявления, в основе которых лежит системное хроническое воспаление. Именно воспаление вызывает фиброз миокарда – основу прогрессии диастолической дисфункции. Чтобы предотвратить или затормозить развитие фиброза, в первую очередь, следует бороться с микрососудистым воспалением. Основную проблему хронического воспаления в гипертрофированном миокарде представляет стойкая активация макрофагов и миофибробластов. Хроническое воспаление миокарда – исключительно иммунологическое событие, в развитии и поддержании которого участвуют клетки врожденного и приобретенного иммунитета.

Обнаружение ключевой роли моноцитов и макрофагов в прогрессии фиброза гипертрофированного миокарда сделало эти клетки привлекательной мишенью для терапевтического воздействия. На сегодняшний день в экспериментальных исследованиях с перегрузкой давлением получены данные, указывающие на положительное действие вмешательств, направленных на подавление миграции моноцитов и нейтрализацию провоспалительного и профибротического эффектов макрофагов. Дальнейшее развитие противовоспалительной стратегии при СНсФВ, по-видимому, будет идти по пути как можно более селективного воздействия на макрофаги и другие иммунные клетки, что позволит рассчитывать на замедление прогрессии дисфункции левого желудочка без сопутствующего повышения риска оппортунистических инфекций и онкогенеза, свойственного для иммуномодуляции широкого спектра действия. ●

*Работа выполнена при поддержке
Минздрава России (Гос. задание
по темам АААА-А19-119022290045-1
и АААА-А18-118022290061-2).*

*Авторы выражают благодарность
М.А. Лавреновой за помощь в создании рисунков.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., Hernandez A.F., Fonarow G.C. // *Circulation*. 2012. V. 126. № 1. P. 65–75.
- Redfield M.M. // *N. Engl. J. Med.* 2016. V. 375. № 19. P. 1868–1877.
- Paulus W.J., Dal Canto E. // *JACC Heart Fail.* 2018. V. 6. № 1. P. 1–7.
- Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. // *Nat. Rev. Cardiol.* 2017. V. 14. № 10. P. 591–602.
- Brenes-Castro D., Castillo E.C., Vázquez-Garza E., Torre-Amione G., García-Rivas G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 12. Pii: E3719.
- Glezeva N., Baugh J.A. // *Heart Fail. Rev.* 2014. V. 19. № 5. P. 681–694.
- Franssen C., Chen S., Unger A., Korkmaz H.I., De Keulenaer G.W., Tschöpe C., Leite-Moreira A.F., Musters R., Niessen H.W., Linke W.A., et al. // *JACC Heart Fail.* 2016. V. 4. № 4. P. 312–324.
- Hulsmans M., Sager H.B., Roh J.D., Valero-Muñoz M., Houstis N.E., Iwamoto Y., Sun Y., Wilson R.M., Wojtkiewicz G., Tricot B., et al. // *J. Exp. Med.* 2018. V. 215. № 2. P. 423–440.
- Westermann D., Lindner D., Kasner M., Zietsch C., Savvatis K., Escher F., von Schlippenbach J., Skurk C., Steendijk P., Riad A., et al. // *Circ. Heart Fail.* 2011. V. 4. № 1. P. 44–52.

10. Mann D.L. // *Circ. Res.* 2015. V. 116. № 7. P. 1254–1268.
11. Sánchez-Trujillo L., Vázquez-Garza E., Castillo E.C., García-Rivas G., Torre-Amione G. // *Arch. Med. Res.* 2017. V. 48. № 1. P. 1–11.
12. Bajpai G., Schneider C., Wong N., Bredemeyer A., Hulsmans M., Nahrendorf M., Epelman S., Kreisel D., Liu Y., Itoh A., et al. // *Nat. Med.* 2018. V. 24. № 8. P. 1234–1245.
13. Anzai A., Choi J.L., He S., Fenn A.M., Nairz M., Rattik S., McAlpine C.S., Mindur J.E., Chan C.T., Iwamoto Y., et al. // *J. Exp. Med.* 2017. V. 214. № 11. P. 3293–3310.
14. Glezeva N., Voon V., Watson C., Horgan S., McDonald K., Ledwidge M., Baugh J. // *J. Card. Fail.* 2015. V. 21. № 2. P. 167–177.
15. Kong P., Christia P., Frangogiannis N.G. // *Cell Mol. Life Sci.* 2014. V. 71. № 4. P. 549–574.
16. Epelman S., Lavine K.J., Beaudin A.E., Sojka D.K., Carrero J.A., Calderon B., Brija T., Gautier E.L., Ivanov S., Satpathy A.T., et al. // *Immunity.* 2014. V. 40. № 1. P. 91–104.
17. Hilgendorf I., Gerhardt L.M., Tan T.C., Winter C., Holderried T.A., Chousterman B.G., Iwamoto Y., Liao R., Zirlik A., Scherer-Crosbie M., et al. // *Circ. Res.* 2014. V. 114. № 10. P. 1611–1622.
18. Tsou C.L., Peters W., Si Y., Slaymaker S., Aslanian A.M., Weisberg S.P., Mack M., Charo I.F. // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117. № 4. P. 902–909.
19. Wynn T.A., Barron L. // *Semin. Liver Dis.* 2010. V. 30. № 3. P. 245–257.
20. Bracey N.A., Gershkovich B., Chun J., Vilaysane A., Meijndert H.C., Wright J.R. Jr., Fedak P.W., Beck P.L., Muruve D.A., Duff H.J. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 28. P. 19571–19584.
21. Dick S.A., Macklin J.A., Nejat S., Momen A., Clemente-Casares X., Althagafi M.G., Chen J., Kantores C., Hosseinzadeh S., Aronoff L., et al. // *Nat. Immunol.* 2019. V. 20. № 1. P. 29–39.
22. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B., Lawrence T., et al. // *Immunity.* 2014. V. 41. № 1. P. 14–20.
23. Xue J., Schmidt S.V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., De Nardo D., Gohel T.D., Emde M., Schmidleithner L., et al. // *Immunity.* 2014. V. 40. № 2. P. 274–288.
24. Weber K.T., Sun Y., Bhattacharya S.K., Ahokas R.A., Gerling I.C. // *Nat. Rev. Cardiol.* 2013. V. 10. № 1. P. 15–26.
25. Cortez-Retamozo V., Etzrodt M., Newton A., Ryan R., Pucci F., Sio S.W., Kuswanto W., Rauch P.J., Chudnovskiy A., Iwamoto Y., et al. // *Immunity.* 2013. V. 38. № 2. P. 296–308.
26. González G.E., Rhaleb N.E., D'Ambrosio M.A., Nakagawa P., Liao T.D., Peterson E.L., Leung P., Dai X., Janic B., Liu Y.H., et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. V. 311. № 5. P. H1287–H1296.
27. Mukaro V.R., Bylund J., Hodge G., Holmes M., Jersmann H., Reynolds P.N., Hodge S. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 2. P. e56147.
28. Edelmann F., Holzendorf V., Wachter R., Nolte K., Schmidt A.G., Kraigher-Krainer E., Duvinage A., Unkelbach I., Dungen H.D., Tschope C., et al. // *Eur. J. Heart Fail.* 2015. V. 17. № 2. P. 214–223.
29. Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., Meyer S., de Boer R.A., Jaarsma T., Hillege H., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Voors A.A. // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. V. 6. № 4. P. e003989.
30. Xia Y., Lee K., Li N., Corbett D., Mendoza L., Frangogiannis N.G. // *Histochem. Cell. Biol.* 2009. V. 131. № 4. P. 471–481.
31. Swirski F.K., Nahrendorf M. // *Science.* 2013. V. 339. № 6116. P. 161–166.
32. Riojas-Hernández A., Bernal-Ramírez J., Rodríguez-Mier D., Morales-Marroquín F.E., Domínguez-Barragán E.M., Borja-Villa C., Rivera-Álvarez I., García-Rivas G., Altamirano J., García N. // *Life Sci.* 2015. V. 141. P. 32–43.
33. Gevaert A.B., Shakeri H., Leloup A.J., van Hove C.E., De Meyer G.R.Y., Vrints C.J., Lemmens K., van Craenenbroeck E.M. // *Circ. Heart Fail.* 2017. V. 10. № 6. P. e003806.
34. Jurewicz M., McDermott D.H., Sechler J.M., Tinckam K., Takakura A., Carpenter C.B., Milford E., Abdi R. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. V. 18. № 4. P. 1093–1102.
35. Higashikuni Y., Tanaka K., Kato M., Nureki O., Hirata Y., Nagai R., Komuro I., Sata M. // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. V. 2. № 6. e000267.
36. Hulsmans M., Sam F., Nahrendorf M. // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016. V. 93. P. 149–155.
37. Zhang S., Weinberg S., DeBerge M., Gainullina A., Schipma M., Kinchen J.M., Ben-Sahra I., Gius D.R., Yvan-Charvet L., Chandel N.S., Schumacker P.T., et al. // *Cell Metab.* 2019. V. 29. № 2. P. 443–456.e5.
38. Kaur K., Sharma A.K., Singal P.K. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V. 291. № 1. P. H1106–H1113.
39. Spight D., Zhao B., Haas M., Wert S., Denenberg A., Shanley T.P. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005. V. 288. № 2. P. L251–L265.
40. Sun L., Louie M.C., Vannella K.M., Wilke C.A., LeVine A.M., Moore B.B., Shanley T.P. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011. V. 300. № 3. P. L341–L353.
41. Kaya Z., Leib C., Katus H.A. // *Circ. Res.* 2012. V. 110. № 1. P. 145–158.
42. Anzai A., Anzai T., Nagai S., Maekawa Y., Naito K., Kaneko H., Sugano Y., Takahashi T., Abe H., Mochizuki S., et al. // *Circulation.* 2012. V. 125. № 10. P. 1234–1245.
43. Nevers T., Salvador A.M., Grodecki-Pena A., Knapp A., Velázquez F., Aronovitz M., Kapur N.K., Karas R.H., Blanton R.M., Alcaide P. // *Circ. Heart Fail.* 2015. V. 8. № 4. P. 776–787.
44. Laroumanie F., Douin-Echinard V., Pozzo J., Lairez O., Tortosa F., Vinel C., Delage C., Calise D., Dutaur M., Parini A., et al. // *Circulation.* 2014. V. 129. № 21. P. 2111–2124.
45. Tae Yu H., Youn J.C., Lee J., Park S., Chi H.S., Lee J., Choi C., Park S., Choi D., Ha J.W., et al. // *Cell Mol. Immunol.* 2015. V. 12. № 4. P. 466–473.
46. Kallikourdis M., Martini E., Carullo P., Sardi C., Roselli G., Greco C.M., Vignali D., Riva F., Ormoadad Berre A.M., Stølen T.O., et al. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 14680. P. 1–14.
47. Matsumoto K., Ogawa M., Suzuki J., Hirata Y., Nagai R., Isobe M. // *Int. Heart J.* 2011. V. 52. № 6. P. 382–387.
48. Meng X., Yang J., Dong M., Zhang K., Tu E., Gao Q., Chen W., Zhang C., Zhang Y. // *Nat. Rev. Cardiol.* 2016. V. 13. № 3. P. 167–179.
49. Randolph D.A., Fathman C.G. // *Annu. Rev. Med.* 2006. V. 57. P. 381–402.
50. Mahajan D., Wang Y., Qin X., Wang Y., Zheng G., Wang Y.M., Alexander S.I., Harris D.C. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. V. 17. № 10. P. 2731–2741.
51. Misra N., Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. // *J. Immunol.* 2004. V. 172. № 8. P. 4676–4680.
52. Kvakani H., Kleinewietfeld M., Qadri F., Park J.-K., Fischer R., Schwarz I., Rahn H.P., Plehm R., Wellner M., Elitok S., et al. // *Circulation.* 2009. V. 119. № 22. P. 2904–2912.
53. Cordero-Reyes A.M., Youker K.A., Trevino A.R., Celis R., Hamilton D.J., Flores-Arredondo J.H., Orrego C.M., Bhimaraj A., Estep J.D., et al. // *J. Am. Heart Assoc.* 2016. V. 5. № 1. P. e002484.
54. Zougari Y., Ait-Oufella H., Bonnin P., Simon T., Sage A.P., Guérin C., Vilar J., Caligiuri G., Tsiantoulas D., Laurans L.,

- et al. // *Nat. Med.* 2013. V. 19. № 10. P. 1273–1280.
55. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A., McCann L.A., Rahman A., Dikalov S., Goronzy J., Weyand C., Harrison D.G. // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204. № 10. P. 2449–2460.
56. Youker K.A., Assad-Kottner C., Cordero-Reyes A.M., Trevino A.R., Flores-Arredondo J.H., Barrios R., Fernandez-Sada E., Estep J.D., Bhimaraj A., Torre-Amione G. // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35. № 16. P. 1061–1068.
57. Panahi M., Papanikolaou A., Torabi A., Zhang J.G., Khan H., Vazir A., Hasham M.G., Cleland J.G.F., Rosenthal N.A., Harding S.E., et al. // *Cardiovasc. Res.* 2018. V. 114. № 11. P. 1445–1461.
58. Seta Y., Shan K., Bozkurt B., Oral H., Mann D.L. // *J. Card. Fail.* 1996. V. 2. № 3. P. 243–249.
59. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Jr., Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J., Seta Y., Oral H., Spinale F.G., Mann D.L. // *Circulation.* 1998. V. 97. № 14. P. 1382–1391.
60. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. // *Circulation.* 2003. V. 107. № 25. P. 3133–3140.
61. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S., Djian J., Drexler H., Feldman A., Kober L., et al. // *Circulation.* 2004. V. 109. № 13. P. 1594–1602.
62. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2017. V. 377. № 12. P. 1119–1131.
63. Paulus W.J., Tschöpe C. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. V. 62. № 4. P. 263–271.
64. Haudek S.B., Cheng J., Du J., Wang Y., Hermsillo-Rodriguez J., Trial J., Taffet G.E., Entman M.L. // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010. V. 49. № 3. P. 499–507.
65. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K., Takeya M., Takeshita A., Egashira K., Imaizumi T. // *Hypertension.* 2004. V. 43. № 4. P. 739–745.
66. Ishibashi M., Hiasa K., Zhao Q., Inoue S., Ohtani K., Kitamoto S., Tsuchihashi M., Sugaya T., Charo I.F., Kura S., et al. // *Circ. Res.* 2004. V. 94. № 9. P. 1203–1210.
67. Xu J., Lin S.C., Chen J., Miao Y., Taffet G.E., Entman M.L., Wang Y. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301. № 2. P. H538–H547.
68. Smith R.R., Barile L., Cho H.C., Leppo M.K., Hare J.M., Messina E., Giacomello A., Abraham M.R., Marbán E. // *Circulation.* 2007. V. 115. № 7. P. 896–908.
69. de Couto G., Liu W., Tseliou E., Sun B., Makkar N., Kanazawa H., Arditi M., Marbán E. // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 8. P. 3147–3162.
70. Gallet R., de Couto G., Simsolo E., Valle J., Sun B., Liu W., Tseliou E., Zile M.R., Marbán E. // *JACC Basic Transl. Sci.* 2016. V. 1. № 1–2. P. 14–28.
71. Ibrahim A.G., Cheng K., Marban E. // *Stem Cell Repts.* 2014. V. 2. № 5. P. 606–619.
72. Tseliou E., Fouad J., Reich H., Slipczuk L., de Couto G., Aminzadeh M., Middleton R., Valle J., Weixin L., Marbán E. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. V. 66. № 6. P. 599–611.
73. Leuschner F., Dutta P., Gorbатов R., Novobrantseva T.I., Donahoe J.S., Courties G., Lee K.M., Kim J.I., Markmann J.F., Marinelli B., et al. // *Nat. Biotechnol.* 2011. V. 29. № 11. P. 1005–1010.
74. Getts D.R., Terry R.L., Getts M.T., Deffrasnes C., Müller M., van Vreden C., Ashhurst T.M., Chami B., McCarthy D., Wu H., et al. // *Sci. Transl. Med.* 2014. V. 6. № 219. P. 219ra7.
75. Courties G., Heidt T., Sebas M., Iwamoto Y., Jeon D., Truelove J., Tricot B., Wojtkiewicz G., Dutta P., Sager H.B., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 63. № 15. P. 1556–1566.
76. van Tassel B.W., Arena R., Biondi-Zoccai G., Canada J.M., Oddi C., Abouzaki N.A., Jahangiri A., Falcao R.A., Kontos M.C., Shah K.B., et al. // *Am. J. Cardiol.* 2014. V. 113. № 2. P. 321–327.
77. van Tassel B.W., Trankle C.R., Canada J.M., Carbone S., Buckley L., Kadariya D., Del Buono M.G., Billingsley H., Wohlford G., Viscusi M., et al. // *Circ. Heart Fail.* 2018. V. 11. № 8. P. e005036.
78. Ovchinnikov A.G., Ojereleva M.V., Ageev F.T. // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. V. 19. Suppl 1. P. 328.
79. Ovchinnikov A.G., Dreeva Z.V., Potekhina A.V., Arefieva T.I., Masenko V.P., Ageev F.T. // *Eur. J. Heart Fail.* 2019. V. 21. Suppl S1. P. 418.
80. Bielecka-Dabrowa A., Ibadete Bytyç I., von Haehling S., Anker S., Jozwiak J., Rysz J., Hernandez A.V., Bajraktari G., Mikhailidis D.P., et al. // *Lipids Health Disease.* 2019. V. 18. № 1. P. 188.
81. Ramasubbu K., Estep J., White D.L., Deswal A., Mann D.L. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. V. 51. № 4. P. 415–426.
82. Arefieva T.I., Filatova A.Y., Potekhina A.V., Shchinova A.M. // *Biochemistry (Moscow).* 2018. V. 83. № 8. P. 874–889.