

ГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Селедцов В.И., Литвинова Л.С., Селедцова И.А.,
Кириенкова Е.В., Шуплецова В.В.

Российский государственный университет им. И. Канта, г. Калининград

Резюме. Данные, представленные в обзоре, характеризуют ключевую роль гуморальных и клеточных факторов иммунитета, выявляемых в постинфарктном периоде. Согласно этим данным, иммунореактивность может определять уровень повреждения миокарда и последующее течение болезни.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, иммунный ответ, гуморальные и клеточные факторы.

Seledtsov V.I., Litvinova L.S., Seledtsova I.A., Kirienkova E.V., Shupletsova V.V.

HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY FACTORS IN MYOCARDIAL INFARCTION

Abstract. The data presented in this review article characterize the key role of alterations in humoral and cellular immunity factors detectable during post-infarction period. According to these data, immune reactivity may define both a level of the myocardial lesion, and a subsequent clinical course of the disease. (*Med. Immunol., Vol. 12, N 6, pp 477-484*)

Keywords: myocardial infarction, immune response, humoral and cellular factors.

Введение

Несмотря на успехи медицины в лечении ишемической болезни сердца, каждая четвертая смерть в развитых странах связана с развитием инфаркта миокарда (ИМ). Причиной ИФ в большинстве случаев является атеросклероз коронарных артерий, ответственных за кровоснабжение миокарда. Развитие атеросклеротической бляшки приводит к коронарному тромбозу и острому нарушению кровоснабжения миокарда. ИМ приводит к ишемической гибели кардиомиоцитов и последующему замещению их соединительной тканью. Замена мышечной ткани соединительной тканью неизбежно приводит к ухудшению работы сердца. Иммунные воспалительные реакции, вызванные ИМ, в значительной степени определяют

уровень повреждением миокарда. С одной стороны, провоспалительные сдвиги в иммунной системе могут способствовать гибели кардиомиоцитов. С другой стороны, ангиогенные, регенеративные иммунные реакции могут способствовать регенерации поврежденного миокарда и восстановлению работы сердца.

Гуморальные факторы иммунитета

Комплемент. Ряд работ свидетельствует, что клеточные фрагменты, образующиеся вследствие ишемического повреждения миокарда, способны прямо активировать систему комплемента [19]. Компоненты комплемента – С1, С3, С4, С5 – усиливают воспаление и усиливают приток в зону ИМ нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов [19, 20].

Хемокины. Ишемия миокарда приводит к усилению выработки хемокинов. Семейство хемокинов включает в себя пептиды со сходной структурой. Большинство хемокинов содержит в своей структуре 4 цистеиновых остатка, формирующие две дисульфидные связи. В зависимости от количества и местоположения в молекуле

Адрес для переписки:

Литвинова Лариса Сергеевна,
РГУ им. И. Канта
236000, г. Калининград, ул. А. Невского, 14
(с пометкой: для Инновационного парка).
Тел.: (4012) 59-55-95, 59-66-31.
E-mail: larisalitvinova@yandex.ru

цистеиновых остатков, хемокины подразделяются на субсемейства (СХС, СС, ХС и СХЗС). Хемокины стимулируют приток лейкоцитов в очаг поражения, способствуют их активации и реализации их функционального потенциала. Кроме того, они обладают выраженным ангиогенным потенциалом и принимают участие в регуляции формирования соединительной ткани [19]. Часть хемокинов СХС содержит в своем составе участок ELR, включающий в себя 3 аминокислоты (глутамат-лейцин-аргинин). Одним из таких хемокинов является IL-8. Он вырабатывается эндотелиальными клетками и играет одну из ключевых ролей в процессе привлечения нейтрофилов в зону инфаркта. IL-8 индуцирует в нейтрофилах респираторный взрыв и усиливает клеточную адгезию посредством стимуляции экспрессии интегрина $\beta 2$ [57].

Способностью привлекать в зону инфаркта CD34⁺ клетки-предшественницы и примитивные стволовые клетки обладает стромальный фактор-1 (SDF-1, stromal-derived factor-1). Этот фактор является СХС хемокином, не содержащим триплет ELR [32].

За привлечение в зону инфаркта моноцитов отвечает моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), который является СС хемокином [47]. Этот фактор регулирует функциональную активность макрофагальных клеток и может способствовать восстановлению сердечной деятельности в постинфарктном периоде [61].

Вышеупомянутые факторы далеко не исчерпывают списка хемокинов, участвующих в формировании постинфарктного воспаления. В настоящее время эти хемокины находятся под пристальным изучением.

Цитокины. Продукция ROS, активация комплемента, попадание хемокинов и продуктов разрушения миокарда в кровь, активация NF- κ B в иммунокомпетентных клетках – все это настраивает иммунную систему на повышенную продукцию провоспалительных цитокинов. Одним из таких цитокинов является фактор некроза опухоли- α (TNF α , tumor necrosis factor- α). В эксперименте показано, что TNF α способен усиливать апоптоз кардиомиоцитов [17] и тормозить восстановление сердечной деятельности в постинфарктном периоде [5, 21, 41, 55]. Однако другие экспериментальные исследования показали наличие у TNF α кардиопротективного эффекта [33, 44]. Это противоречие возможно связано с плейотропностью действия этого ци-

токина. Следует также иметь в виду, что TNF α сам является индуктором экспрессии провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул в клетках.

Семейство генов IL-1 включает: IL-1 α , IL-1 β и антагонист рецептора к IL-1 (IL-1ra). Первые два являются агонистами по отношению друг к другу, тогда как третий – функциональный ингибитор первых двух. Повышение уровня IL-1 в плазме крови после ИМ был отмечен как в эксперименте [12], так и в клинике [26]. Имеются работы, предполагающие, что IL-1 за счет своей провоспалительной активности усугубляет повреждение миокарда в постинфарктном периоде, тогда как IL-1ra, напротив, способен отменять этот эффект [56]. Однако другие данные указывают на наличие у IL-1 кардиопротективных свойств [30]. Подобно TNF α , IL-1 запускает каскад реакций, и его конечный эффект на поврежденный миокард может, по видимому, широко варьировать в зависимости от условий и временных параметров эксперимента [7].

IL-6 – еще один провоспалительный цитокин, чья продукция кардиомиоцитами и мононуклеарными клетками резко активизируется в постинфарктном периоде. IL-6 – член большого семейства цитокинов (IL-11; LIF-leukemia inhibitory factor; oncostatin-M; CT-1 – cardiotropin-1; CNTF-ciliary neurotrophic factor; neurotropin-1), мультипептидные рецепторы которых содержат общий трансмембранный гликопротеин (gp)130. Цитокины этого семейства защищают кардиомиоциты от апоптоза и способствуют развитию компенсаторной гипертрофии миокарда [60].

В свою очередь, IL-10 считается противовоспалительным цитокином. Он продуцируется активированными CD4⁺T-лимфоцитами и стимулированными моноцитами. IL-10 может способствовать регенерации поврежденного миокарда за счет супрессии патологических воспалительных реакций [19].

Ключевую роль в регенерации и ремоделировании функциональной деятельности миокарда играет трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β , transforming growth factor- β). Существуют 3 изоформы этого цитокина ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$), которые кодируются 3 разными генами. Все изоформы взаимодействуют с одним и тем же рецептором и характеризуются одинаковыми функциональными свойствами [37]. Превалирующим среди изоформ является

TGF- β 1. TGF- β секретируется в неактивной (латентной) форме многими типами клеток. В результате частичного протеолиза он становится функционально активным, приобретая способность взаимодействовать со своим рецептором. Высокая экспрессия TGF- β обнаруживается в приинфарктной зоне [11], где в первую очередь запускаются процессы тканевого фиброза. Результатом фиброза на первоначальном этапе становится формирование гранулярной ткани. В дальнейшем TGF- β стимулирует фибробласты к продукции белков внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин и др.) и усиливает синтез ингибиторов протеиназ, создавая тем самым благоприятные условия для замены гранулярной ткани на соединительную ткань [4, 35, 15].

Риск развития повторного развития ИМ во многом определяется активностью атеросклеротических процессов. Считается, что повышенные сывороточные уровни цитокинов, таких как TNF α , IL-6, IL-1, IL-4, интерферона- γ (IFN γ), IL-12; IL-15 и IL-18, свидетельствуют о высокой активности воспалительных процессов в стенках сосудов и ассоциируются с повышенным риском развития острых сердечно-сосудистых расстройств [2, 45]. Роль IL-10 в этом отношении является противоречивой. С одной стороны, IL-10, продуцируемый регуляторными CD4⁺CD25⁺T-клетками, супрессирует патологические воспалительные реакции и тем самым препятствует развитию атеросклероза [45]. С другой стороны, имеются данные, указывающие на способность IL-10 тормозить апоптоз клеток в формирующейся атеросклеротической бляшке и, таким образом, способствовать ее росту [2, 42].

Считается, что TGF- β препятствует развитию атеросклероза. Предположительно, это может быть связано с иммуносупрессорной активностью этого медиатора, а также с его способностью стимулировать регенеративные процессы в поврежденной стенке сосудов [45].

Антитела. Согласно опубликованным данным, значимый вклад в повреждение ишемизированного миокарда могут вносить естественные (предсуществующие) IgM антитела. Показано, что повреждающее действие этих антител на миокард может быть обусловлено их реакцией с тяжелой цепью миозина II (non-muscle myosin heavy chain II) [27]. Известно, что системные аутоиммунные заболевания ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых расстройств [23, 14, 13]. Интересно, что наличие в крови ревматоидно-

го фактора и антинуклеарных антител повышают риск острых сердечных нарушений не только у больных аутоиммунными заболеваниями, но и у лиц, не имеющих клинических признаков аутоиммунных расстройств [38]. Таким образом, есть основания полагать, что предсуществующие аутоантитела могут создавать провоспалительный фон, способствующий развитию ИМ и утяжеляющий его последующее течение. С другой стороны, имеются данные, указывающие на способность аутоантител, распознающих фосфолипиды на окисленных липопротеинах низкой плотности, сдерживать развитие атеросклеротического процесса [6, 9]. Этот эффект, возможно, связан со снижением пристеночной адгезии клеток.

Согласно имеющимся данным [1, 34], развитие ИМ ассоциируется с подъемом сывороточных IgM и IgG. Этот подъем ассоциируется с увеличением уровня антимиокардиальных и антиэндотелиальных антител. Предположительно, эти антитела утяжеляют течение болезни [1, 16]. Таким образом, можно сделать предположение, что антителогенез, индуцируемый в результате развития ИМ, может оказывать значимое влияние на процессы ремоделирования сердечной деятельности.

Другие факторы. Развитие ИМ ассоциируется с резким подъемом сывороточного высокочувствительного C-реактивного белка (hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein). CRP-острофазный белок, продукция которого возрастает в ответ на любое тканевое повреждение. Одним из наиболее значимых индукторов продукции CRP, является IL-6. В настоящее время общепринято, что уровень hs-CRP отражает активность атеросклеротического процесса и что его стабильно повышенный уровень ассоциируется с повышенным риском развития повторного ИМ [2].

Развитию атеросклероза могут также способствовать фибриноген и сывороточный амилоид (SAA, serum amyloid). SAA является аполипротеином. Он продуцируется печенью и ретикулоэндотелиальной тканью в ответ на воспаление и циркулирует в крови в комплексе с липопротеином высокой плотности. Предполагается, что SAA способен оказывать стимулирующее влияние на макрофагальную продукцию провоспалительных цитокинов и, таким образом, поддерживать воспалительные процессы в сосудистой стенке [53].

Прогностическую значимость также имеет определение сывороточного уровня неоптери-

на [24]. Неоптерин продуцируется макрофагальными клетками, активированными $IFN\gamma$ [29]. В целом уровень продукции этого медиатора отражает уровень иммунных реакций, опосредуемых Т-хелперами 1 типа (Th1), в том числе и тех, которые участвуют в атеросклеротическом процессе.

Клеточные факторы иммунитета

Нейтрофилы. Приток нейтрофилов в миокард является одной из первых реакций на его повреждение. Нейтрофилы генерируют свободные радикалы и являются источником ферментов, очищающих миокард от некротических клеток и их остатков. Следует иметь в виду, что продукты этих клеток токсичны для живых клеток, в том числе и кардиомиоцитов [31]. Предполагается, что цитотоксичность нейтрофилов реализуется при их непосредственном контакте с кардиомиоцитами, который опосредуется интегринами CD18 [3]. Кроме того, нейтрофилы продуцируют медиаторы, усиливающие приток провоспалительных клеток в зону инфаркта. Экспериментально показано, что истощение пула нейтрофилов уменьшает размер инфаркта миокарда [40, 48]. Эти данные указывают на значимость влияния нейтрофильной цитотоксичности на исход ИМ. Сами по себе нейтрофилы, по-видимому, не обладают регенеративной активностью. Тем не менее нельзя исключить их опосредованного участия в регенерации через усиление притока в зону инфаркта клеток, обладающих регенеративным потенциалом.

Активные формы кислорода. В норме продукция активных форм кислорода (ROS, reactive oxygen species) в миокарде эффективно контролируется антиоксидантными ферментами (каталаза; глутатион-пероксидаза; супероксиддисмутаза) и внутриклеточными антиоксидантами. При разрушении кардиомиоцитов происходит сбой в функционировании антиоксидантных систем, и продукция ROS в зоне инфаркта резко нарастает. В свою очередь, ROS вызывают активацию транскрипционного фактора NF- κ B, которая ассоциируется с усилением продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [25, 28, 51]. Кроме того, ROS усиливают активацию комплемента [52], индуцируют на эндотелиальных клетках экспрессию Р-селектина [46] и активизируют способность эндотелиальных ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) связывать нейтрофилы [50].

Моноциты/макрофаги. Приток моноцитов в поврежденный миокард сопровождается их дифференцировкой в макрофагальные клетки. Функциональная активность макрофагов, локализующихся в поврежденном миокарде, усиливается под действием эндогенных лигандов для Toll-подобных рецепторов 2 и 4 [19]. Роль макрофагальных клеток в постинфарктном периоде многообразна. Во-первых, они фагоцитируют мертвые клетки и их остатки. Во-вторых, макрофаги несут в себе определенный цитотоксический потенциал. В-третьих, они являются источником ростовых факторов, поддерживающих клеточную жизнеспособность и стимулирующих ангиогенез. В-четвертых, они участвуют в формировании внеклеточного матрикса. Направленность действия макрофагов зависит от условий их активации. Различают классически (M1) и альтернативно (M2) активированные макрофаги. M1 формируются под действием $IFN\gamma$ (цитокин, вырабатываемый Th1), тогда как M2 – под действием IL-4 или IL-13 (цитокины, вырабатываемые Th2). Первые обладают цитотоксичностью и могут быть вовлечены в процесс атеросклероза, тогда как вторые склонны в большей степени участвовать в процессах морфогенеза и ангиогенеза [18, 43].

Тучные клетки. В миокарде локализуется функционально значимое количество резидентных тучных клеток. ИМ вызывает быструю дегрануляцию этих клеток, высвобождая гистамин и TNF α . Воспаление индуцирует приток в миокард новых тучных клеток из крови [21, 22]. Эти клетки продуцируют целый спектр факторов, включая TGF- β , которые стимулируют ангиогенез и развитие соединительной ткани [19].

Дендритические клетки. Эти клетки отвечают за индукцию адаптивных иммунных реакций. Под воздействием гранулоцит-макрофагального колонии-стимулирующего фактора и окисленных липопротеинов низкой плотности, классические дендритические клетки с фенотипом CD11⁺ накапливаются в формирующейся атеросклеротической бляшке. Там они приобретают способность продуцировать IL-12 и стимулировать функциональную активность Th1. Находящиеся в бляшке инфекционные вирусные агенты активируют плазмцитоподобные дендритические клетки, которые продуцируют $IFN\alpha$. Последний является дополнительным активизирующим стимулом для классических дендритических клеток. Такое взаимодействие между разными субпопуляциями дендритических кле-

ток объясняет потенцирующую роль инфекции в атеросклеротическом процессе [45].

Т-лимфоциты. Большинство Т-лимфоцитов, локализуемых в атерогенной бляшке, представлены CD4⁺Т-клетками (Th1), продуцирующими IFN γ . Они экспрессируют $\alpha\beta$ рецепторы, реактивные по отношению к окисленным липопротеинам низкой плотности (oxLDL) [54], а также к белку теплового шока 65 (hsp60, heat shock protein 65) [62]. Ингибирование Th1-опосредуемых реакций в разных экспериментальных моделях, как правило, приводит к торможению атеросклеротического процесса [8, 36, 49]. Определенный вклад в развитие атеросклероза могут вносить натуральные киллерные Т-клетки (NKT, natural killer T-cells). Они несут на своей поверхности рецепторы, которые распознают гликолипидные антигены в комплексе с молекулами CD1d, экспрессирующимися на антиген-презентирующих клетках. В активированном состоянии эти клетки продуцируют IFN γ и другие провоспалительные цитокины [59]. Субпопуляция Т-клеток, несущих $\gamma\delta$ рецептор, относительно малочисленна. Они составляют 1-5% циркулирующих Т-клеток. Тем не менее эти клетки могут играть свою особую роль в поддержании воспалительных процессов, поскольку способны продуцировать IFN γ в ответ на распознавание ряда микробных молекул без участия антиген-презентирующих клеток [10].

Важную роль в сдерживании воспалительных процессов и в предотвращении аутоиммунных расстройств играют регуляторные CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Т-клетки. Посредством продукции IL-10 и TGF- β , а также прямого контактного взаимодействия, эти клетки способны супрессировать Th1-опосредуемые иммунные процессы и, таким образом, сдерживать развитие атеросклероза [45].

Теоретически, Th2-опосредуемые реакции, являющиеся оппозиционными Th1 реакциям, должны также препятствовать атеросклеротическим процессам. Однако убедительных экспериментальных данных в пользу такого предположения пока нет. Также остается пока по существу невыясненной роль в процессе атеросклероза CD8⁺Т-клеток.

Заключение

Данные, изложенные выше, преимущественно характеризуют иммунологические механизмы, усиливающие повреждающий эффект ишемии на миокард, а также иммунные процессы,

которые способствуют развитию атеросклероза и увеличивают риск развития повторного ИМ. Однако следует иметь в виду, что иммунная система также ответственна за происходящие в организме регенеративные процессы [39]. В частности, экспериментально показано, что регенеративный эффект стволовых клеток на поврежденный миокард чрезвычайно зависит от функциональной активности иммунной системы [58]. Иммунная система, по-видимому, является своеобразным дирижером миграционной, пролиферативной и дифференцировочной активности стволовых клеток. Очевидно, что высокая активность регенеративного иммунитета должна способствовать восстановлению эффективной сердечной деятельности после ИМ и препятствовать развитию атеросклероза. Однако механизмы регенеративного иммунитета остаются пока малоисследованными.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (ГК № П439; № П1252; № П709; № П804; № П405; № П329; ГК № 02.740.11.0090 от 15.06.2009 г.), а также аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 годы)» (РНП № 2.1.1/2080).

Список литературы

1. Китаев М.И., Миррахимов М.М. Иммунология коронарной болезни сердца. Очерки. — Бишкек, 2007. — 197 с.
2. Abbasi S.H., Boroumand M.A. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? // *Open Cardiovasc Med. J.* — 2010. — Vol. 4. — P. 38-44.
3. Albelda S.M., Smith C.W., Ward P.A. Adhesion molecules and inflammatory injury // *Faseb. J.* — 1994. — Vol. 8. — P. 504-512.
4. Bassols A., Massague J. Transforming growth factor beta regulates the expression and structure of extracellular matrix chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 3039-3045.
5. Berthonneche C., Sulpice T., Boucher F., Gouraud L., de Leiris J., O'Connor S.E., Herbert J.M., Janiak P. New insights into the pathological role of TNF-alpha in early cardiac dysfunction and subsequent heart failure after

infarction in rats // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 340-350.

6. Binder C.J., Horkko S., Dewan A., Chang M.K., Kieu E.P., Goodyear C.S., Shaw P.X., Palinski W., Witztum J.L., Silverman G.J. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL // *Nat Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 736-743.

7. Bujak M., Dobaczewski M., Chatila K., Mendoza L.H., Na L., Reddy A, Frangogiannis N.G. Interleukin-1 Receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 173. – P. 57-67.

8. Buono C., Binder C.J., Stavrakis G., Witztum J.L., Glimcher L.H., Lichtman A.H.. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. - P. 1596-1601.

9. Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B., Hansson G.K. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 745-753.

10. Carding S.R., Egan P.J. Gamm-adelta T cells: functional plasticity and heterogeneity // *Nat Rev Immunol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 336-345.

11. Dean R.G., Balding L.C., Candido R., Burns W.C., Cao Z., Twigg S.M., Burrell L.M. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis after myocardial infarction // *J. Histochem. Cytochem.* – 2005. – Vol. 53. – P. 1245-1256.

12. Dewald O., Ren G., Duerr G.D., Zoerlein M., Klemm C., Gersch C., Tincey S., Michael L.H., Entman M.L., Frangogiannis N.G. Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – P. 665-677.

13. Dhawan S.S., Quyyumi A.A. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease // *Curr Atheroscler Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 128-133.

14. Doria A., Iaccarino L., Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Turriel M., Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2005. – Vol. 14. – P. 683-686.

15. Edwards D.R., Murphy G., Reynolds J.J., Whitham S.E., Docherty A.J., Angel P., Heath J.K. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor // *Embo J.* – 1987. – Vol. 6. – P. 1899-1904.

16. Elsheikh E., Sylv n C., Henareh L. Anti-endothelial cell antibodies are increased in patients with previous myocardial infarction // *Scand Cardiovasc J.* – 2010. – In press.

17. Engel D., Peshock R., Armstrong R.C., Sivasubramanian N., Mann D.L. Cardiac myocyte apoptosis provokes adverse cardiac remodeling in transgenic mice with targeted TNF overexpression // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 1303-1311.

18. Fairweather D., Cihakova D. Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 33. – P. 222-230.

19. Frangogiannis N.G. The immune system and cardiac repair // *Pharmacol Res.* – 2008. – Vol. 58. – P. 88-111.

20. Dreyer W.J., Michael L.H., Nguyen T, Smith C.W., Anderson D.C., Entman M.L., Rossen R.D. Kinetics of C5a release in cardiac lymph of dogs experiencing coronary artery ischemia-reperfusion injury // *Circ Res.* – 1992. – Vol. 71. – P. 518-1524.

21. Frangogiannis N.G., Lindsey M.L., Michael L.H., Youker K.A., Bressler R.B., Mendoza L.H., Spengler R.N., Smith C.W., Entman M.L. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 699-710.

22. Frangogiannis N.G., Perrard J.L., Mendoza L.H., Burns A.R., Lindsey M.L., Ballantyne C.M., Michael L.H., Smith C.W., Entman M.L. Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 687-698.

23. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M., Doran M.F., Tureson C., O'Fallon W.M. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 54-58.

24. Grammer T.B., Fuchs D., Boehm B.O., Winkelmann B.R., Maerz W. Neopterin as a predictor of total and cardiovascular mortality in individuals undergoing angiography in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1135-1146.

25. Griendling K.K., FitzGerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic

- mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 912-1916.
26. Guillen I., Blanes M., Gomez-Lechon M.J., Castell J.V. Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 beta and IL-6 // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. 229-235.
27. Haas M.S., Alicot E.M., Schuerpf F., Chiu I., Li J., Moore F.D., Carroll M.C. Blockade of self-reactive IgM significantly reduces injury in a murine model of acute myocardial infarction // *Cardiovasc Res.* – 2010. – Vol. 23. – P. 34-39.
28. Hensley K., Robinson K.A., Gabbita S.P., Salsman S., Floyd R.A. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1456-1462.
29. Huber C., Batchelor J.R., Fuchs D., Hausen A., Lang A., Niederwieser D., Reibnegger G., Swetly P., Troppmair J., Wachter H. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma // *J. Exp. Med.* – 1984. – Vol. 160. – P. 310-316.
30. Hwang M.W., Matsumori A., Furukawa Y., Ono K., Okada M., Iwasaki A., Hara M., Miyamoto T., Touma M., Sasayama S. Neutralization of interleukin-1beta in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1546-1553.
31. Jaeschke H., Smith C.W. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury // *J. Leukoc. Biol.* – 1997. – Vol. 61. – P. 647-653.
32. Jo D.Y., Rafii S., Hamada T., Moore M.A. Chemotaxis of primitive hematopoietic cells in response to stromal cell-derived factor-1 // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 101-111.
33. Kurrelmeyer K.M., Michael L.H., Baumgarten G., Taffet G.E., Peschon J.J., Sivasubramanian N., Entman M.L., Mann D.L. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2000. – Vol. 97. – P. 5456-5461.
34. Lachtermacher S., Esporcate B.L., Montalvão F., Costa P.C., Rodrigues D.C., Belem L., Rabischoffsky A., Faria Neto H.C., Vasconcellos R., Jacobas S., Jacobas D.A., Dohmann H.F., Spray D.C., Goldenberg R.C., Campos-de-Carvalho A.C. Cardiac gene expression and systemic cytokine profile are complementary in a murine model of post-ischemic heart failure // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2010. – Vol. 43. – P. 377-389.
35. Laiho M., Saksela O., Andreassen P.A., Keski-Oja J. Enhanced production and extracellular deposition of the endothelial-type plasminogen activator inhibitor in cultured human lung fibroblasts by transforming growth factor-beta // *J. Cell Biol.* – 1986. – Vol. 103. – P. 2403-2410.
36. Laurat E., Poirier B., Tupin E., Caligiuri G., Hansson G.K., Bariety J., Nicoletti A. *In vivo* downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 197-202.
37. Letterio J.J., Roberts A.B. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 137-161.
38. Liang K.P., Kremers H.M., Crowson C.S., Snyder M.R., Therneau T.M., Roger V.L., Gabriel S.E. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 2462-2469.
39. Liao Y.H., Cheng X. Autoimmunity in myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 112. – P. 21-26.
40. Litt M.R., Jeremy R.W., Weisman H.F., Winkelstein J.A., Becker L.C. Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia. Evidence for neutrophil-mediated reperfusion injury // *Circulation*. – 1989. – Vol. 80. – P. 1816-1827.
41. Maekawa N., Wada H., Kanda T., Niwa T., Yamada Y., Saito K., Fujiwara H., Sekikawa K., Seishima M. Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor-alpha // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 22-1235.
42. Mallat Z., Heymes C., Ohan J., Faggini E., Lesèche G., Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 611-616.
43. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 453-461.
44. Monden Y., Kubota T., Tsutsumi T., Inoue T., Kawano S., Kawamura N., Ide T., Egashira K., Tsutsui H., Sunagawa K. Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote

- ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 73. – P. 794-805.
45. Packard R.R., Lichtman A.H., Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis // *Semin Immunopathol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 5-22.
46. Patel K.D., Zimmerman G.A., Prescott S.M., McEver R.P., McIntyre T.M. Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils // *J. Cell Biol.* – 1991. – Vol. 112. – P. 749-759.
47. Rollins B.J. Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease // *Mol. Med. Today.* – 1996. – Vol. 2. – P. 198-204.
48. Romson J.L., Hook B.G., Kunkel S.L., Abrams G.D., Schork M.A., Lucchesi B.R. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67. – P. 1016-1023.
49. Schulte S., Sukhova G.K., Libby P. Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172. – P. 1500-1508.
50. Sellak H., Franzini E., Hakim J., Pasquier C. Reactive oxygen species rapidly increase endothelial ICAM-1 ability to bind neutrophils without detectable upregulation // *Blood* 1994. – Vol. 83. – P. 2669-2677.
51. Sen C.K., Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription // *FASEB J.* – 1996. – Vol. 10. – P. 709-720.
52. Shingu M., Nonaka S., Nishimukai H., Nobunaga M., Kitamura H., Tomo-Oka K. Activation of complement in normal serum by hydrogen peroxide and hydrogen peroxide-related oxygen radicals produced by activated neutrophils // *Clin Exp Immunol.* – 1992. – Vol. 90. – P. 72-78.
53. Song C., Shen Y., Yamen E., Hsu K., Yan W., Witting P., Geczy C., Freedman S. Serum amyloid A may potentiate prothrombotic and proinflammatory events in acute coronary syndromes // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 202. – P. 596-604.
54. Stemme S., Faber B., Holm J., Wiklund O., Witztum J.L., Hansson G.K. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1995. – Vol. 92. – P. 3893-3897.
55. Sugano M., Tsuchida K., Hata T., Makino N. *In vivo* transfer of soluble TNF-alpha receptor 1 gene improves cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats // *Faseb. J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 911-913.
56. Suzuki K., Murtuza B., Smolenski R.T., Sammut I.A., Suzuki N., Kaneda Y., Yacoub M.H. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection against ischemia reperfusion injury associated with reduction in apoptosis // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. I308-I303.
57. Takami M., Terry V., Petruzzelli L. Signaling pathways involved in IL-8-dependent activation of adhesion through Mac-1 // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 4559-4566.
58. Tolar J., Wang X., Braunlin E., McElmurry R.T., Nakamura Y., Bell S., Xia L., Zhang J., Hu Q., Panoskaltsis-Mortari A., Zhang J., Blazar B.R. The host immune response is essential for the beneficial effect of adult stem cells after myocardial ischemia // *Exp. Hematol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 682-690.
59. Tupin E., Nicoletti A., Elhage R., Rudling M., Ljunggren H.G., Hansson G.K., Berne G.P. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199. – P. 417-422.
60. Wollert K.C., Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart // *Heart Fail Rev.* – 2001. – Vol. 6. – P. 95-103.
61. Xia Y., Frangogiannis N.G. MCP-1/CCL2 as a therapeutic target in myocardial infarction and ischemic cardiomyopathy // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2007. – Vol. 6. – P. 101-107.
62. Xu Q., Kleindienst R., Waitz W., Dietrich H., Wick G. Increased expression of heat shock protein 65 coincides with a population of infiltrating T lymphocytes in atherosclerotic lesions of rabbits specifically responding to heat shock protein 65 // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 2693-2702.

поступила в редакцию 19.07.2010
принята к печати 07.09.2010