

ЭКСПРЕССИЯ CD68-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК В МИОКАРДЕ ПРИ ПОСТОСТРОМ КОРОНАВИРУСНОМ СИНДРОМЕ

Макаров И.А., Папко К.А., Макарова Т.А., Каронова Т.Л., Митрофанова Л.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Аккуратова 2, 197143

Резюме

Постострый коронавирусный синдром (ПКС) – это симптомокомплекс, характеризующийся сохранением стойких неврологических, респираторных и/или сердечно-сосудистых симптомов после 1 месяца от начала острой инфекции SARS-CoV-2, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть обусловлены каким-либо другим заболеванием. В литературе описано увеличение количества CD68+ клеток в интерстициальной ткани миокарда в остром периоде коронавирусной инфекции, однако данных о количестве миокардиальных макрофагов при ПКС недостаточно. **Цель** данного исследования: оценить количество CD68-позитивных макрофагов в миокарде пациентов при ПКС.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) было включено 26 биопсий пациентов с миокардитом и 9 пациентов без миокардита с ПКС; 33 биопсии пациентов с миокардитом и 8 пациентов без миокардита, обследовавшихся в Центре до 2019 года. При анализе ЭМБ мы проводили стандартное гистологическое и иммуногистохимическое исследование миокарда с антителами к CD68, HLA-DR и VEGF.

Результаты. При анализе полученных данных было выявлено, что количество CD68-позитивных макрофагов значительно выше у пациентов при ПКС по сравнению с пациентами, не переносившими коронавирусную инфекцию. При оценке экспрессии HLA-DR и VEGF в 2 случаях мы выявили преобладание VEGF+макрофагов в строме миокарда над HLA-DR+макрофагами.

Заключение. Одно из морфологических проявлений ПКС – увеличение количества CD68+макрофагов на 1 мм² миокарда. Сохранение симптомов сердечной патологии может быть связано с местным цитокиновым дисбалансом в ткани миокарда, обусловленным повышенным содержанием активированных макрофагов M1 и M2. Требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения этой гипотезы.

Ключевые слова: *эндомикардиальные биопсии, постострый коронавирусный синдром, миокардит, иммуногистохимия, макрофаг*

EXPRESSION OF CD68-POSITIVE CELLS IN MYOCARDIUM IN POSTACUTE CORONAVIRUS SYNDROME

Makarov I.A., Papko K.A., Makarova T.A., Karonova T.L., Mitrofanova L.B.

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after V.A. Almazov" of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Akkuratova 2, 197143

Abstract

Post-acute coronavirus syndrome is a symptom complex characterized by the persistence of persistent neurological, respiratory and/or cardiovascular symptoms after 1 month from the onset of acute SARS-CoV-2 infection, which lasts at least 2 months and cannot be caused by any other disease. The literature describes an increase in the number of CD68+ cells in the interstitial tissue of the myocardium in the acute period of coronavirus infection, however, data on the number of myocardial macrophages in the post-acute period of coronavirus infection are insufficient. **The aim of this study** was to evaluate the number of CD68-positive macrophages in the myocardium of patients in the post-COVID period.

Materials and methods. A retrospective study of endomyocardial biopsies (EMBs) included 26 biopsies of patients with myocarditis and 9 patients without myocarditis with post-acute coronavirus syndrome; 33 biopsies of patients with myocarditis and 8 patients without myocarditis examined at the Center until 2019. When analyzing EMB, we performed a standard histological and immunohistochemical study of the myocardium with antibodies to CD68, HLA-DR, and VEGF.

Results. When analyzing the data obtained, it was found that the number of CD68-positive macrophages is significantly higher in patients in the post-acute period of coronavirus infection compared to patients who did not tolerate coronavirus infection. When assessing the expression of HLA-DR and VEGF in 2 cases, we revealed the predominance of VEGF+macrophages in the myocardial stroma over HLA-DR+macrophages.

Conclusion. One of the morphological manifestations of the post-acute period of coronavirus infection is an increase in the number of CD68+ macrophages per 1 mm² of myocardium. The persistence of symptoms of cardiac pathology may be associated with a local cytokine imbalance in the myocardial tissue due to an increased content of activated M1 and M2 macrophages. Additional studies are required to confirm this hypothesis.

Keywords: *endomyocardial biopsies, post-acute coronavirus syndrome, myocarditis, immunohistochemistry, macrophage*

Введение

На основании широкого спектра клинических проявлений у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция в настоящее время считается полиорганным заболеванием, включающим поражение сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем органов [1, 2]. В клинической практике описано большое количество случаев сохранения стойких неврологических, респираторных и/или сердечно-сосудистых симптомов после 1 месяца от начала острой инфекции SARS-CoV-2, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть обусловлены каким-либо другим заболеванием, что обозначается термином “постострый синдром COVID-19” [3]. По данным разных источников, распространенность этого синдрома варьирует от 10 до 20% [4].

Наиболее распространенными симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы являются одышка, утомляемость, учащенное сердцебиение, боль в груди [5]. К синдромальным признакам относят ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, появление нарушений ритма и проводимости сердца, развитие острого коронарного синдрома. Нарушения ритма и проводимости включают АВ-блокаду, брадикардию, фибрилляцию предсердий, наджелудочковую и желудочковую тахикардию. Развитие острого миокардита или воспалительной кардиомиопатии в этом периоде все ещё дискуссионно [6, 7].

Распространённость постострого синдрома коронавирусной инфекции (ПКС) варьирует в разных странах: Великобритания 1,6–71%, Германия 35–77%, Китай 49–76%, Африка 68%, Индия 22%, Бангладеш 16–46%, Дания 1%, Италия 5–51%, США 16–53%, Норвегия 61%. Вероятно, это обусловлено разными подходами к диагностике состояния. Факторами риска ПКС считаются женский пол, ожирение, нарушение психического здоровья, негативно влияющие социально-демографические факторы, хронические заболевания, такие как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, трансплантация органов, хронические заболевания печени и хронические сердечно-сосудистые заболевания. Помимо этого, риск развития ПКС увеличивается с возрастом и зависит также от тяжести течения перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

В остром периоде коронавирусной инфекции многие авторы описывали увеличение количества CD68+ клеток в интерстициальной ткани миокарда. Так в исследовании Fox S.E. et al [8] анализировались результаты вскрытия 26 пациентов. Авторы работы описали увеличение популяции CD68+клеток в миокарде у пациентов в группе COVID-19 по

сравнению с пациентами с миокардитом и контрольной группой. CD68+клетки были преимущественно локализованы в сосудах и интерстиции миокарда.

В исследовании Husam J. et al [9] плотность макрофагов была выше в миокарде пациентов с COVID-19 по сравнению с миокардом в контрольной группе. Увеличение количества CD68+ макрофагов авторы связывают с секрецией хемокинов, которые привлекают моноциты. Моноциты дифференцируются в макрофаги CCR2 с провоспалительной функцией. Эти клетки участвуют в восстановлении тканей, ангиогенезе и фагоцитозе.

Liulu Y. et al [10] сравнивали ЭМБ 11 пациентов без COVID-19 и 15 пациентов с COVID-19 с использованием РНК-секвенирования и иммуногистохимии. В исследовании также было выявлено увеличение инфильтрации миокарда макрофагами.

Согласно вышеуказанным работам, в острой фазе заболевания, обусловленного инфекцией SARS-CoV-2, происходит увеличение CD68-позитивных макрофагов в интерстициальной ткани миокарда и в эпикарде. Однако, нам неизвестно, что происходит с макрофагами миокарда при ПКС, поскольку на данный момент нет достаточного количества литературных данных.

Цель: оценить количество CD68-позитивных макрофагов в миокарде пациентов при ПКС

Материалы и методы

Ретроспективное исследование включало пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих симптомы сердечной патологии, которым потребовалась диагностическая эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Критериями исключения были гранулематозный миокардит или саркоидоз сердца, эозинофильный миокардит и малый объем биоптата. В группу ПКС были включены 26 пациентов с миокардитом и 9 пациентов без миокардита. Из них 5 пациентов с миокардитом были привиты за 1-4,5 месяца до появления клинических симптомов (2 – вакциной Ковивак, 3 – Спутник V), 5 пациентов без миокардита привиты за 2-8 месяцев до ЭМБ (1 – Ковивак, 4 - Спутник V). Группа сравнения включала 33 пациента с миокардитом и 8 пациентов без миокардита, наблюдавшихся в Центре до 2019 года. Диагноз миокардита ставился в соответствии с гистологическими и иммуногистохимическими критериями [11, 12].

Диагноз острой фазы COVID-19 был установлен на основании типичной клинической картины и положительного результата исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции.

При исследовании ЭМБ проводились стандартное гистологическое исследование миокарда с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимический анализ с антителами к CD3, CD45, CD68, VP1-EntV, HLA-DR, VEGF. При подсчете CD68+позитивных клеток оценивалось их среднее значение на 1 мм². Для двух случаев (1 пациент с лимфоцитарным миокардитом и 1 пациент без миокардита) с низкой экспрессией HLA-DR и VEGF на сосудах мы оценили соотношение HLA-DR+ / VEGF+ макрофагов в строме миокарда на 1 мм².

Статистическую обработку данных выполняли с использованием библиотек `scipy.stats` и `Numpy` в Python с использованием теста на нормальность Шапиро-Уилка и t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Среди включённых в исследование пациентов в постостром периоде коронавирусной инфекции ($n=35$) у 26 (74%) был гистологически и иммуногистохимически подтверждён диагноз хронического лимфоцитарного миокардита, из них у 9 (35%) миокардит был пограничным, а у 17 (65%) – активным. Только у 3 (12%) пациентов мы не обнаружили экспрессию EntV в кардиомиоцитах и / или в сосудах миокарда.

Группа сравнения включала 33 пациента с хроническим лимфоцитарным миокардитом, из них только у 4 (12%) пациентов миокардит был пограничным, а у 29 (88%) пациентов – хроническим.

Согласно полученным данным иммуногистохимического исследования, в группе пациентов с лимфоцитарным миокардитом среднее содержание CD68+клеток составило $11,50 \pm 4,36$ клеток/мм² у пациентов с ПКС и $9,53 \pm 2,20$ клеток/мм² у пациентов без него.

У 9 (26%) пациентов с ПКС гистологически и иммуногистохимически мы не диагностировали миокардит. Для них мы выбрали группу сравнения ($n=8$), из пациентов, которым диагностическая ЭМБ проводилась до 2019 года, и по её результатам также не был диагностирован миокардит.

В группе пациентов без лимфоцитарного миокардита средняя экспрессия CD68 составила $9,33 \pm 2,98$ клеток/мм² у пациентов с ПКС и $2,63 \pm 1,14$ клеток/мм² у пациентов без него. Описательная статистика выборок представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Описательная статистика экспрессии CD68 у пациентов с лимфоцитарным миокардитом и без него (количество клеток на 1 мм²)

	Среднее	Максимум	Минимум	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль	Мода	Коэффициент Шепарда-Уилка	Нормальность распределения
Группа пациентов с миокардитом при ПКС	11.50	24	2	5	8	14	2	0.37	Нормальное
Группа сравнения с миокардитом	9.53	26	2	6.25	12	17	4	0.15	Нормальное
Группа сравнения без миокардита при ПКС	9.33	20	1	6	7	11	7	0.3	Нормальное
Группа сравнения без миокардита	2.63	7	1	1	2	3.25	1	0.2	Нормальное

При анализе полученных статистических данных, было выявлено, что количество CD68-позитивных макрофагов значительно выше у пациентов в постостром периоде коронавирусной инфекцией по сравнению с пациентами, не переносившими коронавирусную инфекцию при $p < 0.05$ (Рисунок 1).

При оценке экспрессии HLA-DR и VEGF в 2 случаях мы выявили преобладание VEGF+макрофагов в строме миокарда над HLA-DR+макрофагами (Рисунок 2).

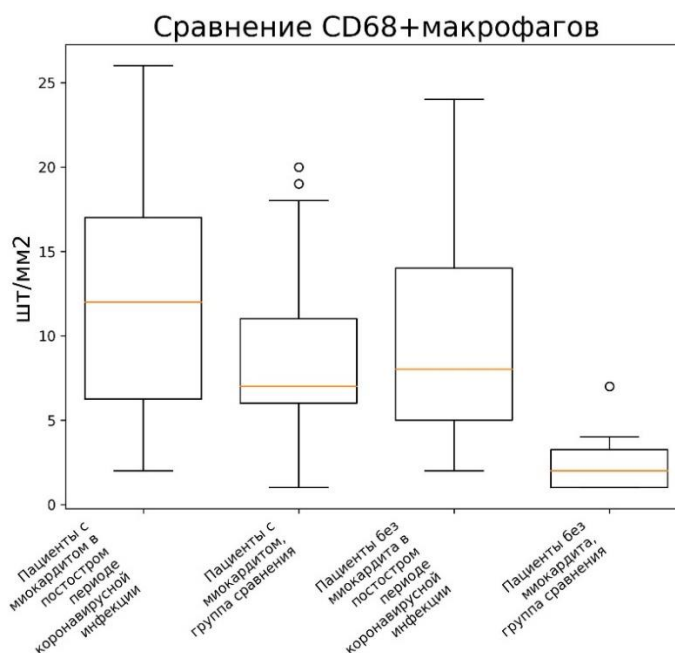


Рисунок 1. Анализ содержания CD68⁺клеток в миокарде у пациентов с постострым коронавирусным синдромом и у пациентов из групп сравнения

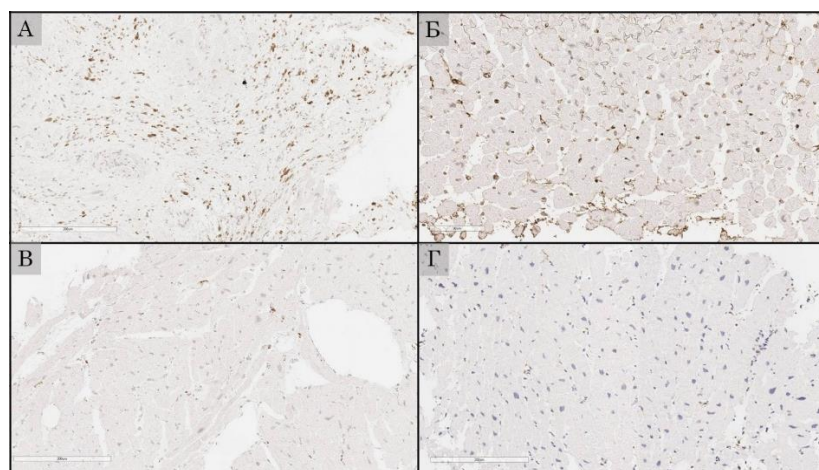


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование репрезентативной эндомикардиальной биопсии пациента в постостром периоде коронавирусной инфекции. А, Б – с антителом к CD68; В – с антителом к HLA-DR, Г – с антителом к VEGF (коричневое окрашивание); x200.

Обсуждение

Наличие кардиальных симптомов ПКС диктует необходимость более глубокого обсуждения возможных механизмов, лежащих в основе повреждения сердца.

Многие авторы описывают важную роль CD68⁺ макрофагов в развитии повреждения миокарда в остром периоде коронавирусной инфекции. Макрофаги представляют собой клетки системы мононуклеарных фагоцитов, которые играют неотъемлемую роль в различных фазах воспалительных реакций. Активность макрофагов регулируется сложными сигнальными путями цитокинов. В норме в сердце содержатся макрофаги, происходящие из желточного мешка и из моноцитов, подразделяющиеся на эмбриональные моноциты и моноциты взрослого человека [13]. Поскольку макрофаги опосредуют как локальные, так и системные реакции на вирусную инфекцию, есть вероятность, что они могут повреждать инфицированный эндотелий. Макрофаги также способны фиксировать комплемент и вызывать непосредственную гибель рядом расположенных кардиомиоцитов посредством активации комплексов апоптотической атаки. Поврежденный эндотелий может инициировать прямую активацию пути гемостаза, приводящую к образованию локализованных тромбов и последующему ишемическому или реперфузионному повреждению миоцитов [14].

В литературе описано увеличение уровня транскриптов для нескольких хемокинов и повышенный уровень экспрессии CCL2 в образцах сердца пациентов с COVID-19. CCL2, также известный как хемоаттрактантный белок моноцитов 1, представляет собой хемокин, облегчающий миграцию и инфильтрацию моноцитов в очаге воспаления. Более того, в одном исследовании было подтверждено повышенное количество CCL2 в биоптатах сердца при COVID-19 по сравнению с образцами без коронавирусной инфекции [15]. В литературе также было высказано предположение о том, что в присутствии SARS-CoV-2 макрофаги секретируют IL-6 и TNF- α и посредством этого вызывают усиление апоптоза кардиомиоцитов. Тем не менее, IL-6 может обеспечивать кардиопротекторную активность на определенных фазах повреждения сердца [16].

TNF- α считается преобладающим цитокином при цитокиновом шторме, ассоциированным с COVID-19. Данный белок связан и с дисфункцией сердца, развитием аритмий при воспалительных заболеваниях миокарда. В исследовании Guo Y et al. было отмечено, что TNF- α увеличивает продукцию ROS и NF- κ B, тем самым индуцируя апоптоз [17].

Антиген HLA-DR, главный комплекс гистосовместимости II класса, играет важную роль в иммунном ответе. Активированные Т-лимфоциты и провоспалительные макрофаги экспрессируют поверхностные антигены HLA-DR. Повышенный уровень этих клеток в кровотоке может свидетельствовать о продолжающемся иммунном ответе [18].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой гетеродимер со структурой гликопротеина, относящийся к надсемейству факторов роста эндотелия сосудов с выраженной ангиопоэтической способностью. VEGF экспрессируется в тканях при гипоксии, воспалении широким спектром клеток и способствует ангиогенезу и неоваскуляризации с помощью нескольких механизмов. Также VEGF экспрессируют противовоспалительные макрофаги, ответственные за репарацию ткани миокарда [19].

Макрофаги демонстрируют высокую пластичность и адаптивность. Они могут принимать различные фенотипы в ответ на разного рода раздражители или при проживании в различных средах. Макрофаги подразделяются на классически активируемые (M1) и альтернативно активируемые (M2) фенотипы. В результате прямого повреждающего действия вируса на миокард происходит активация иммунных механизмов воспаления: повышается количество CD68-позитивных макрофагов, среди которых преобладает M1 фенотип клеток. В исследовании Kim Y. et al. [20] было отмечено, что M1 провоспалительные макрофаги

секретируют повреждающие миокард провоспалительные микроРНК. Повреждающее действие микроРНК обусловлено ингибированием ангиогенеза и регенерации. Цитокины М1-макрофагов также способны разрушать внеклеточный матрикс и усиливать воспаление под воздействием секретируемых $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и IL-6 .

При затухании острого процесса и элиминации вирусных антигенов из ткани миокарда макрофаги могут дифференцироваться под действием цитокинов Т-хелперных клеток 2 типа в М2-фенотип и восстанавливать тканевую структуру миокарда. М2-макрофаги секретируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 , $\text{TGF-}\beta$ и VEGF-A и обеспечивают регенерацию миокарда. Помимо этого, М2-макрофаги способны негативно влиять на миокард, вызывая сердечный фиброз и последующее развитие сердечной недостаточности [21].

В случаях, когда альтерация миокарда не полностью устранена, есть вероятность продолжения воспалительных процессов и преобладания М1-фенотипа макрофагов в ткани миокарда. М1-макрофаги, активируя инфламмосомы NLRP3, могут запускать пироптоз в кардиомиоцитах. SARS-CoV-2 экспрессирует минимум 3 белка (Envelop (E), ORF3a и ORF8b), способные активировать инфламмосому NLRP3. Белок E вызывает нарушение внутриклеточного ионного баланса клетки, повреждение митохондрий и образование активных форм кислорода, что совместно приводит к активации NLRP3. Белки E и ORF3a стимулируют передачу сигналов NF- κ B. Активация NF- κ B приводит к экспрессии воспалительных цитокинов и хемокинов, включая $\text{IL-1}\beta$, IL-18 и IL-8 , и доводит экспрессию NLRP3 до ее функционального уровня. Данный процесс ведет к образованию пор газдермин-D на клеточной мембране, которые вызывают пироптоз и способствуют высвобождению цитозольного содержимого во внеклеточное пространство, что в свою очередь может способствовать усилению воспалительной реакции и притоку М1-макрофагов в зону повреждения [22,23].

Заключение.

У пациентов в постостром периоде COVID-19 отмечается увеличение количества CD68+макрофагов на 1 мм^2 миокарда по сравнению с пациентами, не переносившими коронавирусную инфекцию. Сохранение симптомов сердечной патологии может быть связано с местным цитокиновым дисбалансом, обусловленным повышенным содержанием активированных макрофагов М1 и М2. Требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения этой гипотезы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. 2023 Feb 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 34033370.
2. Peter RS, Nieters A, Kräusslich HG, et al.; EPILOC Phase 1 Study Group. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ*. 2022 Oct 13;379:e071050. doi: 10.1136/bmj-2022-071050
3. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031.
4. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 17;18(10):5329. doi: 10.3390/ijerph18105329.
5. Hassaan Ahmed, Kajal Patel, Darren C. Greenwood, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *Rehabil Med*. 2020 May 31;52(5):jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694.
6. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021 Apr 18;13(4):700. doi: 10.3390/v13040700.
7. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
8. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovasc Pathol*. 2021 Sep-Oct;54:107361. doi: 10.1016/j.carpath.2021.107361.
9. Jum'ah H, Kundrapu S, Jabri A, Kondapaneni M, Tomashefski JF, Loeffler AG. Cardiac macrophage density in Covid-19 infection: relationship to myocyte necrosis and acute lung injury. *Cardiovasc Pathol*. 2022 Sep-Oct;60:107447. doi: 10.1016/j.carpath.2022.107447.
10. Yang L, Han Y, Jaffré F, Nilsson-Payant BE, Bram Y, Wang P, Zhu J, Zhang T, Redmond D, Houghton S, Uhl S, Borczuk A, Huang Y, Richardson C, Chandar V

11. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636-2648. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
12. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и другие. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. Myocarditis in adults. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790.
13. Kim Y, Nurakhayev S, Nurkesh A, Zharkinbekov Z, Saparov A. Macrophage polarization in cardiac tissue repair following myocardial infarction. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2715. doi: 10.3390/ijms22052715.
14. Ma Y, Mouton AJ, Lindsey ML. Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction. *Transl Res*. 2018 Jan;191:15-28. doi: 10.1016/j.trsl.2017.10.001.
15. Yang L, Nilsson-Payant BE, Han Y, et al. Cardiomyocytes recruit monocytes upon SARS-CoV-2 infection by secreting CCL2. *Stem Cell Reports*. 2021 Sep 14;16(9):2274-2288. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.07.012.
16. Ho HT, Peischard S, Strutz-Seeböhm N, Klingel K, Seeböhm G. Myocardial damage by SARS-CoV-2: emerging mechanisms and therapies. *Viruses*. 2021 Sep 21;13(9):1880. doi: 10.3390/v13091880.
17. Morgan MJ, Liu ZG. Reactive oxygen species in TNF α -induced signaling and cell death. *Mol Cells*. 2010 Jul;30(1):1-12. doi: 10.1007/s10059-010-0105-0.
18. Tetsuo S, Shin I, Tsukasa S, et al. HLA-DR antigens expression in biopsied heart tissue in various heart diseases. 1992 Feb 26.
19. Berezin AE. Circulating vascular endothelial growth factor-1 in cardiovascular disease. *Jan* 2015. doi: 10.1007/978-94-007-7741-5_2-1. Kim Y, Nurakhayev S, Nurkesh A, Zharkinbekov Z, Saparov A. Macrophage Polarization in Cardiac Tissue Repair Following Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2715. doi: 10.3390/ijms22052715.
20. Guo Y, Hu K, Li Y, et al. Targeting TNF- α for COVID-19: Recent Advances and Controversies. *Front Public Health*. 2022 Feb 11;10:833967. doi: 10.3389/fpubh.2022.833967.

21. Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells*. 2020 Dec 31;10(1):51. doi: 10.3390/cells10010051.
22. Zeng C, Wang R, Tan H. Role of Pyroptosis in Cardiovascular Diseases and its Therapeutic Implications. *Int J Biol Sci*. 2019 May 20;15(7):1345-1357. doi: 10.7150/ijbs.33568.
23. Yap JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19. *J Immunol*. 2020 Jul 15;205(2):307-312. doi: 10.4049/jimmunol.2000513.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).