

INFLAMAȚIA ÎN PATOLOGIA CORONARIANĂ

Mihaela IVANOV – medic-rezident,
Ana PLUGARU – cercetător științific.

Instituția Medico Sanitară Publică Institutul de Cardiologie
Laboratorul științific „Cardiologie intervențională”
e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat

Inflamația, ca proces fiziologic, este cunoscută de mai mult timp, însă tangența cu patologia coronariană s-a făcut relativ recent. Deși există mai multe teorii care ar explica legătura între ateroscleroză și procesul inflamator, nu s-a stabilit un singur fir narativ care ar include toți participanții cascadei inflamatorii și ar aduce claritate. Astfel ne-am propus să studiem trialurile efectuate, materialele existente și teoriile contestate, până în ziua de astăzi și să conturăm și să descriem un concept comun despre procesul inflamator în ateroscleroză, mai cu seamă în sindromul coronarian, explicând rolul fiecărui membru participant în acțiune.

Cuvinte-cheie: Inflamație, infarct miocardic, citokine, ateroscleroza, tratament antiinflamator, sindrom coronarian acut, CANTOS, proteina C-reactiva, chemokine, glucocorticoizi, remodelarea post-infarct, profilaxia secundară.

Summary. Inflammation in coronary disease

Though many attempts to elucidate the correlation between atherosclerosis and the inflammatory process have been made, a single theory that would include all the participants of the inflammatory cascade has not yet been contoured. Despite the benefits of statin treatment as secondary prevention measures, many patients suffer from repeated coronary events, the greater part of them having elevated inflammatory markers. Most anti-inflammatory treatments have failed in clinical trials, rising the interest towards this subject and proving the necessity of further attempts. We tried to summaries the existing information and outline a unique concept about the inflammatory process in atherosclerosis, explaining the role of every participating member.

Key-words: Inflammation, myocardial infarction, cytokines, atherosclerosis, antiinflammatory treatment, acute coronary syndrome, CANTOS, C reactive protein, glucocorticoids, post-infarct remodeling, secondary prophylaxis.

Резюме. Воспаление при ишемической болезни сердца

Несмотря на большое количество попыток установить точную связь между атеросклерозом и субклиническим воспалением, до сих пор отсутствует единая теория, которая смогла бы точно описать данную взаимосвязь и включить всех ее возможных участников в виде единого каскада. Невзирая на интенсивную терапию статинами с целью вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца, многие из них переживают повторные инфаркты или другие острые состояния и большинство пациентов, относящихся к этой наименее удачливой категории имеют повышенные маркеры воспаления.

Большинство клинических исследований по тестированию противовоспалительных препаратов в данной области не увенчались успехом. Мы попытались резюмировать известные данные о воспалении и атеросклерозе с целью создания более полной картины о взаимосвязи данных процессов и повышения интереса к этой очень важной проблеме.

Ключевые слова: Воспаление, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, цитокины, атеросклероз, противовоспалительное лечение, острый коронарный синдром, CANTOS, реактивный белок С, глюкокортикоиды, ремоделирование после инфаркта, вторичная профилактика.

Inflamația în ateroscleroză

Pe parcursul ultimului sfert de secol, conceptul rolului primordial al inflamației în aterogeneza a devenit unul de bază. Încă Rudolf Virchow descria proveniența inflamatorie a plăcilor aterosclerotice: „În unele cazuri deosebit de grave înmuierea apare chiar și în artere fiind o consecință directă a inflamației și nu a proceselor lipidice”. Ateroscleroza a fost percepută de Virchow drept un proces activ de reacție tisulară și mai puțin drept doar o aderență a trombusului sau o simplă depunere lipidică. El a descris celule în stare de degenerescență lipidică în mai multe procese inflamatorii, ceea ce ar fi

suficient pentru a dovedi faptul că toate transformările sunt procese active. În pofida faptului că conceptul lui Virchow pare extrem de contemporan, ipoteza lui totuși nu a putut stârni din loc perceperea ateromei ca o colecție pasivă de lipide timp de mai bine de un secol. În același timp, experimențiștii au fondat imunologia modernă, printre ei fiind Paul Ehrlich care a studiat anticorpii și a propus conceptul complementării antigenului și anticorpului, analog unei chei și unui lacăt. Ilya Mechnikov a descoperit fagocitoza la sfârșitul secolului XIX, aceasta stând la baza procesului numit astăzi imunitate înăscută [23]. Începând cu Virchow,

specialiștii considerau celulele spumoase drept marcă ateromatozei. Pe parcursul identificării celulelor, care a fost posibilă datorită anticorpilor monoclonali, a fost stabilit faptul că majoritatea celulelor spumoase provin din fagocite mononucleare, deși celulele endoteliale și musculare netede la fel se pot încărca cu lipide [1, 22]. Totuși majoritatea percepea macrofagile mai mult ca un cimitir de lipide în placă decât participanți activi ai aterogenezei. Moartea celulelor date duce la formarea nucleului necrotic. Într-adevăr mai multe scheme vechi ale biologiei celulare prezintă ateroscleroza drept un proces pasiv, care nu include celule inflamatorii [37, 38]. Rolul fagocitelor mononucleare în calitate de efectori a ieșit la suprafață odată cu descrierea mediatorilor provenite din macrofagi și anume a citokinelor. [25]

Creșterea sintezei citokinelor și chemokinelor proinflamatorii marchează faza inflamatorie a cicatrizării infarctului și contribuie la recrutarea și activarea leucocitelor în zona respectivă. Chemokinele se leagă de glicozaminoglicanii suprafeței endoteliale și interacționează cu leucocitele ce posedă receptori chemokinici corespunzători. Această interacțiune între chemokină și receptorul ei, induc activarea integrinelor, promovează adeziunea leucocitelor și celulelor endoteliale urmând în final extravazarea leucocitelor [9, 20]. Din punct de vedere structural, chemokinele se împart în subgrupuri CXC, CC, CX3C și XC; această clasificare după structură având și implicații funcționale importante. Chemokinele CXC ce au motivul ELR, de exemplu CXCL8/IL-8 sunt atractanți potenți ai neutrofilelor [24], pe când chemokinele CC (CCL2/MCP-1) atrag mononuclearele [10, 13].

Neutrofilele reprezintă primul „val” de celule imune recrutate spre infarct. [11, 14] Mobilizarea lor din circulația periferică, adeziunea și extravazarea către regiunea respectivă necesită activarea a mai multor cascade chemoattractante, captarea neutrofilelor de către celulele endoteliale activate, ultima fiind selectin-dependentă [35]. Un alt rol important în acest proces are activarea chemokin-dependentă a integrinelor [34]. Adeziunea neutrofilelor este urmată de către transmigrarea acestora prin așa-numitele „puncte de ieșire”, reprezentate de regiuni ale membranei bazale cu nivel scăzut de expresie a proteinelor matrice. [43]. Neutrofilele sunt tipul de leucocite ce infiltrază zona infarctului destul de precoce, concentrația lor maximă fiind la 24 de ore post-reperfuzie [45, 46]. Celulele extravazate produc un șir de enzime proteolitice și au un potențial oxidativ sporit, contribuind la îndepărtarea detritusului. Studiile experimentale din anii 1980 și 1990 a adus mai multe dovezi precum că neutrofilele pot exercita efecte citotoxice asupra cardiomiocitelor viabile, ceea ce contribuie la extinderea injuriei ische-

mice [40]. În pofida acestor fapte, importanța injuriei cardiomiocitelor neutrofil-mediată rămâne controversată [6], din motivul că studiile experimentale care au testat intervențiile anti-integrine nu au produs beneficii la pacienți cu infarct miocardic [12]. Deși prezența multiplelor citokine proinflamatorii prelungește viața acestor celule, neutrofilele în infarct au totuși o durată de viață relativ scurtă, fiind programate pentru apoptoză. În timpul fazei proliferative neutrofilele pot elibera mediatori antiinflamatori, precum lactoferina [7]. Mai mult ca atât, fagocitoza neutrofilelor apoptotice de către macrofagi activează un program antiinflamator ce declanșează eliberarea IL-10 și TGF-beta. Horckmans et al. raportează că depleția neutrofilelor surprinzător crește fibroza miocardică și respectiv exacerbează disfuncția ventriculului stâng [30]. Administrarea NGAL (lipocalinagelatinaz-asociată neutrofilică) la acești șoareci cu depleție de neutrofile a indus expresia de macrofagi M2c cu proprietăți reparatorii, aceasta fiind prima evidență directă a rolului pozitiv a neutrofilelor în cicatrizarea post-infarct [30]. Acest fapt trebuie luat în considerare în timpul încercărilor de tratament antiinflamator la pacienți cu IM [19]. Au fost depistate 2 subtipuri de neutrofile, N1 – proinflamatorii și N2 – cu proprietăți antiinflamatorii [19]. Excesul de N1 ar putea produce daune țesutului viabil prin sinteza și eliberarea intensă de specii reactive de oxigen și metaloproteinaze, în timp ce deficiența subtipului N2 ar putea afecta clearance-ul cardiomiocitelor apoptotice, rezoluția inflamației și respectiv cicatrizarea normală [19].

Monocitele și macrofagile

Infarctul miocardic la șoareci produce 2 „valuri” de monocite. În faza inflamatorie precoce a cicatrizării infarctului monocitele Ly-6chigh bogate în receptori CCR2 (receptorul principal pentru CC chemokine CCL2/MCP-1) sunt recrutate către infarct [6, 31]. Celulele date posedă funcții predominant proinflamatorii și de fagocitoză [31]. Al doilea „val” de monocite este compus în special din celule Ly6clo cu atribuții reparatorii [31]. Mecanismele acestei recrutări selective a monocitelor la moment rămân puțin elucidate [5]. Macrofagile sunt moderatori importanți ale fibro- și angiogenezei [44]. Modele experimentale de infarct miocardic cu depleția acestor celule au dus la defecte reparatorii severe, [2, 18, 42] asociate cu afectarea activării fibroblaștilor, angiogeneza atenuată și un nivel redus de factori de creștere TGF-beta și VEGF [42].

Limfocitele apar în zona infarctului împreună cu monocitele [15]. Diferite subtipuri ale acestor celule exercită funcții anumite în repararea cardiacă. B-limfocitele par a fi implicate în recrutarea monocitelor proinflamatorii, fiind o sursă a CCL7 [48]. Fractalkina este

considerată drept mediator al recrutării a unui tip de T limfocite și ar putea fi implicată în patogenia ocluziei microvasculare și injuriei de ischemie-reperfuzie [3]. Alte subpopulații de limfocite sunt implicate mai mult în reglarea negativă a răspunsului inflamator post-infarct [5].

Mastocitele. În miocardul ischemizat mastocitele perivascularare degranulează rapid servind drept sursă importantă de mediatori proinflamatori, așa ca TNF-alpha, histamina, și declanșează cascade citokinice ce au ca punct final recrutarea leucocitelor către infarct [16]. De asemenea, activarea sistemului de complement și alte chemokine pot declanșa degranularea mastocitelor cardiace rezidente [14]. Concentrația mastocitelor crește marcant în faza proliferativă a cicatrizării infarctului. Această creștere este asociată cu inducția factorului celulelor stem [17]. Alți mediatori ai fibrogenzei și angiogenezei produși de către mastocite sunt triptaza, chimaza, TGF-beta, FGF, VEGF și PDGF [4, 27, 32, 39]. Studiile experimentale sugerează un rol proinflamator triptazei și chimazei, acestea stimulând în același timp fibroza și angiogeneza; mastocitele sunt practic unica sursă a acestor mediatori în timpul infarctului [29, 33, 41, 47].

Rolul celulelor T

La moment există mai multe studii experimentale și foarte puține clinice ce au analizat celulele-T în sângele periferic la pacienți cu angină instabilă și SCA.

Primele studii experimentale care au comparat șoareci sănătoși și alții cu deficiență a limfocitelor au demonstrat că celulele T CD4+ contribuie la injuria de ischemie-reperfuzie, lotul cu deficiența menționată s-a ales cu dimensiuni mai mici ale infarctului decât lotul de control. Un alt studiu a arătat că șoarecii lipsiți de celule T CD4+, nu și cei cu depleție de celule T CD8+, făceau infarct mai mic în comparație cu lotul de control. Reconstituirea celulelor T CD4+ la acești șoareci ducea la pierderea efectului protector, însă reconstituirea celulelor T CD4+ care au fost prelevate de la șoareci cu deficit de IFN-gamma nu a majorat dimensiunile infarctului. Acest fapt indică că celule T CD4+ promovează injuria de ischemie-reperfuzie prin creșterea expresiei IFN-gamma. [28] Cel mai probabil că activarea acestor celule în timpul infarctului se produce prin recunoașterea așa-numitor alarmine [36] din celulele afectate cu ajutorul receptorilor toll-like [8]. Printre studiile clinice care au investigat schimbările calitative și cantitative ale celulelor T circulante la debutul reperfuziei, unul a raportat o scădere marcantă a celulelor CD4+ cu receptor chemokinic CCR7+. Este important de menționat că CCL19 și CCL21 reprezintă liganzi pentru CCR7+ și concentrația ambelor chemo-

kine crește după intervenții coronariene [26]. Aceasta sugerează un rol anumit al acestor chemokine în recrutarea celulelor T spre miocardul reperfuzat.

Dar și translarea rezultatelor obținute de la rozătoare nici aici nu este lipsită de neajunsuri. Sistemul imun al pacienților este supus unui fenomen numit senescentă imună, ceea ce animalele experimentale nu au. Mai mult ca atât, pacienții cu inflamație cronică latentă, de exemplu cei cu ateroscleroză, au subpopulații de celule T CD4+ CD28 null care pot exercita efecte proinflamatorii fără a se cupla cu receptorii celulelor T [21]. Aceste celule însă lipsesc la șoarecii de laborator, dar contribuie foarte mult la ateroscleroză și injuria de ischemie-reperfuzie la oameni. Așadar, la moment sunt necesare studii și investigații mai ample pentru a înțelege mai bine ce fel de celule, când și în ce mod sunt recrutate în patul microvascular coronarian la oameni și respectiv către miocardul reperfuzat [21].

Concluzii

Analizând datele literaturii de profil, concluzionăm că abia astăzi se conturează un concept patofiziologic clar, prezentând toate etapele și enumerând toți participanții ce explică rolul inflamației în patologia cardiovasculară, care nu a existat până acum.

Necesitatea înțelegerii mai profunde a complexității procesului inflamator se argumentează prin vederea ținutelor terapeutice și tacticii de abordare a pacienților, studierea mai aprofundată și găsirea soluției individuale la fiecare caz în parte, cu scop de evitare a complicațiilor cardiovasculare repetate în viitor.

Abrevieri

AAT – alpha1-antitripsină
ADN – acidul dezoxiribonucleic
AINS – antiinflamatoarele non-steroidiene
BNP – peptidulnatriuretic de tip B
CCL – chemokine C-C motifligand
CCR – receptor chemokinic
CK-MB – creatinfosfokinaza fracția MB
COX 1 și 2 – ciclooxigenaza
DTDVS – diametrul tele-diastolic al VS
FEVS – fracția de ejeție a VS
FGF – factorul de creștere a fibroblaștilor
HR – rata hazardului
Hs-CRP – proteina C-reactive înalt sensibilă
IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei
IFN – gamma – interferon gamma
IL-1 – interleukina 1
IL-6 – interleukina 6
IL-10 – interleukina 10
IMA – infarct miocardic acut

IMC – indicele masei corporale
 LDL-C – lowdensitylipoproteincholesterol
 MCP-1 – proteina-1 chemoattractantamocitară
 MMP – metaloproteinază
 Non-STEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST
 PCI – intervenție coronariană percutană
 PCSK-9 – Proproteinconvertasesubtilisin/kexintype 9
 PDGF – factor de creștere plachetar
 sPLA2 – fosfolipaza A2
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST
 TGF-beta – factor transformator de creștere beta
 TNF-alpha – factorul de necroză tumorală alpha
 VEGF – factorul endotelial de creștere vasculară
 VS – ventricul stâng
 VTDVS – volumul tele-diastolic al VS
 VTSVS – volumul tele-sistolic al VS

Bibliografie

1. Aqel N.M., Ball R.Y., Waldmann H., Mitchinson M.J. *Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies*. J Pathol. 1985, 146, p. 197–204. [PubMed: 3897495];
2. Ben-Mordechai T., Holbova R., Landa-Rouben N. et al. *Macrophage subpopulations are essential for infarct repair with and without stem cell therapy*. J Am Coll Cardiol. 2013, 62, p. 1890–1901.
3. Boag S.E., Das R., Shmeleva E.V. et al. *T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients*. J Clin Invest. 2015, 125, p. 3063–3076.
4. Boesiger J., Tsai M., Maurer M. et al. *Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of fc epsilon receptor 1 expression*. J Exp Med. 1998, 188, p. 1135–1145.
5. Chen B., Frangogiannis N.G. *Immune cells in repair of the infarcted myocardium*. Microcirculation. 2017, 24(1), p. 1–10. doi:10.1111/micc.12305
6. Christia P., Frangogiannis N.G. *Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction*. Eur J Clin Invest. 2013, 43, p. 986–995.
7. Crouch S.P., Slater K.J., Fletcher J. *Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin*. Blood. 1992, 80, p. 235–240.
8. Damas J.K., Smith C., Oie E., Fevang B., Halvorsen B., Waehre T., Boullier A., Breland U., Yndestad A., Ovchinnikova O., Robertson A.K., Sandberg W.J., Kjekshus J., Tasken K., Froland S.S., Gullestad L., Hansson G.K., Quehenberger O., Aukrust P. *Enhanced expression of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 in clinical and experimental atherosclerosis: possible pathogenic role in plaque destabilization*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007, 27, p. 614–620.
9. Detmers P.A., Lo S.K., Olsen-Egbert E., Walz A., Baggiolini M., Cohn Z.A. *Neutrophilactivating protein 1/interleukin 8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils*. J Exp Med. 1990, 171, p. 1155–1162.
10. Dewald O., Zymek P., Winkelmann K. et al. *CCL2/Monocyte chemoattractant protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts*. Circ Res. 2005, 96, p. 881–889.
11. Dewald O., Ren G., Duerr G.D. et al. *Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction*. Am J Pathol. 2004, 164, p. 665–677.
12. Faxon D.P., Gibbons R.J., Chronos N.A., Gurbel P.A., Sheehan F. *The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study*. J Am Coll Cardiol. 2002, 40, p. 1199–1204.
13. Frangogiannis N.G. *Chemokines in ischemia and reperfusion*. Thromb Haemost. 2007, 97, p. 738–747.
14. Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L. *The inflammatory response in myocardial infarction*. Cardiovasc Res. 2002, 53, p. 31–47.
15. Frangogiannis N.G., Mendoza L.H., Lindsey M.L. et al. *IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury*. J Immunol. 2000, 165, p. 2798–2808.
16. Frangogiannis N.G., Lindsey M.L., Michael L.H. et al. *Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion*. Circulation. 1998, 98, p. 699–710.
17. Frangogiannis N.G., Perrard J.L., Mendoza L.H. et al. *Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion*. Circulation. 1998, 98, p. 687–698.
18. Frantz S., Hofmann U., Fraccarollo D. et al. *Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction*. FASEB J. 2013, 27, p. 871–881.
19. Halade G.V., Ma Y. *Neutrophils: Friend, foe, or contextual ally in myocardial healing*. J Mol Cell Cardiol. 2016, 97, p. 44–46. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.04.016
20. Herter J., Zarbock A. *Integrin Regulation during leukocyte recruitment*. J Immunol. 2013, 190, p. 4451–4457.
21. Hofmann U., Frantz S. *Role of T-cells in myocardial infarction*. Eur Heart J. 2016, 37(11), p. 873–879. doi:10.1093/eurheartj/ehv639
22. Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.K. *Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque*. Arteriosclerosis. 1986, 6, p. 131–138. [PubMed: 2937395]

23. Karnovsky M.L. *Metchnikoff in Messina: a century of studies on phagocytosis*. N Engl J Med. 1981, 304(19), p. 1178–1180. [PubMed: 7012622]
24. Kukielka G.L., Smith C.W., LaRosa G.J. et al. *Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo*. J Clin Invest. 1995, 95, p. 89–103.
25. Libby P. *Inflammatory and immune mechanisms in atherogenesis*. Atherosclerosis Reviews. 1990, 21, p. 79–89.
26. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H., Kopecky S.L., Holmes D.R., Frye R.L., Weyand C.M. *Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes*. Circulation. 2000, 101, p. 2883–2888.
27. Matsumoto T., Wada A., Tsutamoto T., Ohnishi M., Isono T., Kinoshita M. *Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure*. Circulation. 2003, 107, p. 2555–2558.
28. Matzinger P. *The danger model: a renewed sense of self*. Science. 2002, 296, p. 301–305.
29. McLarty J.L., Melendez G.C., Brower G.L., Janicki J.S., Levick S.P. *Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts*. Hypertension. 2011, 58, p. 264–270.
30. M. Horckmans, L. Ring, J. Duchene, D. Santovito, S. M.J., M. Drechsler, et al. *Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype*. Eur. Heart J. 2016.
31. Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E. et al. *The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions*. J Exp Med. 2007, 204, p. 3037–3047.
32. Norrby K. *Mast cells and de novo angiogenesis: angiogenic capability of individual mast cell mediators such as histamine, TNF, IL-8 and bFGF*. Inflamm Res. 1997, 46(Suppl 1), p. 7–8.
33. Oyamada S., Bianchi C., Takai S., Chu L.M., Sellke F.W. *Chymase inhibition reduces infarction and matrix metalloproteinase-9 activation and attenuates inflammation and fibrosis after acute myocardial ischemia/reperfusion*. J Pharmacol Exp Ther. 2011, 339, p. 143–151.
34. Phillipson M., Heit B., Colarusso P., Liu L., Ballantyne C.M., Kubus P. *Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: a molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade*. J Exp Med. 2006, 203, p. 2569–2575.
35. Prabhu S.D., Frangogiannis N.G. *The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis*. Circ Res. 2016, 119, p. 91–112.
36. Reynolds J.M., Dong C. *Toll-like receptor regulation of effector T lymphocyte function*. Trends Immunol. 2013, 34, p. 511–519.
37. Ross R., Glomset J.A. *The pathogenesis of atherosclerosis I*. New England Journal of Medicine. 1976, 295(7), p. 369–377. [PubMed: 819830]
38. Ross R., Glomset J.A. *The pathogenesis of atherosclerosis II*. New England Journal of Medicine. 1976, 295(8), p. 420–425. [PubMed: 778621]
39. Ruoss S.J., Hartmann T., Caughey G.H. *Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts*. J Clin Invest. 1991, 88, p. 493–499.
40. Simpson P.J., Todd R.F., Fantone J.C., Mickelson J.K., Griffin J.D., Lucchesi B.R. *Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mo1, anti-CD11b) that inhibits leukocyte adhesion*. J Clin Invest. 1988, 81, p. 624–629.
41. Somasundaram P., Ren G., Nagar H. et al. *Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts*. J Pathol. 2005, 205, p. 102–111.
42. Van Amerongen M.J., Bou-Gharios G., Popa E. et al. *Bone marrow derived myofibroblasts contribute functionally to scar formation after myocardial infarction*. J Pathol. 2008, 214, p. 377–386.
43. Wang S., Voisin M.B., Larbi K.Y. et al. *Venular basement membranes contain specific matrix protein low expression regions that act as exit points for emigrating neutrophils*. J Exp Med. 2006, 203, p. 1519–1532.
44. Wynn T.A., Vannella K.M. *Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis*. Immunity. 2016, 44, p. 450–462.
45. X. Yan, A. Anzai, Y. Katsumata, T. Matsushashi, K. Ito, J. Endo, et al. *Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction*. J. Mol. Cell. Cardiol. 2013, 62, p. 24–35.
46. Y. Ma, A. Yabluchanskiy, R.P. Iyer, P.L. Cannon, E.R. Flynn, M. Jung, et al. *Temporal neutrophil polarization following myocardial infarction*. Cardiovasc. Res. 2016, 110, p. 51–61.
47. Yang Z., Day Y.J., Toufektsian M.C., Xu Y., Ramos S.I., Marshall M.A., French B.A., Linden J. *Myocardial infarct-sparing effect of adenosine A2A receptor activation is due to its action on CD4+ T lymphocytes*. Circulation. 2006, 114, p. 2056–2064.
48. Zouggar Y., Ait-Oufella H., Bonnin P. et al. *B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction*. Nat Med. 2013, 19, p. 1273–1280.