



## Роль макрофагов в формировании кардиоренального синдрома при инфаркте миокарда

Керчева М. А.<sup>1,2</sup>, Рябов В. В.<sup>1,2,3</sup>

Кардиоренальный синдром (КРС) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) лежит в основе развития и прогрессирования почечной и сердечной недостаточности. Наряду с общеизвестными механизмами развития КРС, базирующимися на симпатической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, макрофаги оси «сердце-почка» могут быть одним из ключевых клеточных компонентов развития КРС. Непрерывная симпатическая стимуляция клеток собирательных канальцев почек в условиях ишемии активизирует макрофагальное звено почек, что способствует поляризации макрофагов сердца и ведет к развитию адаптивной гипертрофии миокарда и его фиброзу. В настоящей обзорной статье обобщены современные данные об особенностях взаимодействия макрофагов оси «сердце-почка», которое может рассматриваться как клеточная основа развития КРС у пациентов с ИМ. Трансляция экспериментальных данных об участии системы врожденного иммунитета на модель КРС у человека позволит найти новые точки воздействия для предупреждения и подавления развития и прогрессирования острого почечного повреждения у пациентов с ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, кардиоренальный синдром, макрофаги, сердечная недостаточность, ремоделирование сердца.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60005.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук, Томск; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Керчева М. А.\* — м.н.с. ЦНИЛ, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mariakercheva@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, КРС — кардиоренальный синдром, ЛЖР — ремоделирование левого желудочка, мф — макрофаги, ОПП — острое повреждение почек, ПН — почечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СС — хемокин, CD — кластер дифференцировки, FGF-2 — фактор роста фибробластов 2, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFN — интерферон, IL — интерлейкин, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, TNF — фактор некроза опухоли.

Рукопись получена 03.02.2021

Рецензия получена 10.03.2021

Принята к публикации 28.03.2021



**Для цитирования:** Керчева М. А., Рябов В. В. Роль макрофагов в формировании кардиоренального синдрома при инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4309. doi:10.15829/1560-4071-2021-4309

## Role of macrophages in cardiorenal syndrome development in patients with myocardial infarction

Kercheva M. A.<sup>1,2</sup>, Ryabov V. V.<sup>1,2,3</sup>

Cardiorenal syndrome (CRS) in patients with acute myocardial infarction (MI) underlies the development and progression of renal and heart failure. Along with the well-known mechanisms of CRS development based on renin-angiotensin system activation, kidney-heart macrophage axis may be one of the key cellular components of CRS. Continuous sympathetic stimulation of collecting duct system cells under ischemia activates the macrophage link of the kidneys, which contributes to cardiac macrophages' polarization and leads to the development of adaptive myocardial hypertrophy and fibrosis. This review article summarizes current data on interaction of macrophages in the kidney-heart axis, which can be considered as the cellular basis for CRS development in patients with MI. The translation of experimental data on the participation of innate immune system on CRS model in humans will make it possible to find new ways to prevent and suppress acute kidney injury in patients with MI.

**Keywords:** myocardial infarction, cardiorenal syndrome, macrophages, heart failure, heart remodeling.

**Relationships and Activities.** The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research within the project № 19-315-60005.

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>2</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>3</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Kercheva M. A.\* ORCID: 0000-0003-1444-1037, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Corresponding author: mariakercheva@mail.ru

**Received:** 03.02.2021 **Revision Received:** 10.03.2021 **Accepted:** 28.03.2021

**For citation:** Kercheva M. A., Ryabov V. V. Role of macrophages in cardiorenal syndrome development in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4309. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4309

Благодаря данным, накопленным в течение последних 40 лет, подходы к диагностике и лечению инфаркта миокарда (ИМ) претерпели существенные изменения [1]. Если ранее этот диагноз выставлялся посмертно при проведении аутопсии, то сейчас у нас

появилась возможность его ранней прижизненной диагностики и последующего влияния как на течение, так и на прогноз заболевания. Успехи современной кардиологии впечатляют: широкое внедрение в рутинную клиническую практику экстренной

реперфузионной терапии, современной дезагрегантной и антитромботической терапии, первичной и вторичной профилактики заболевания вносят свой вклад в снижение смертности при ИМ [2]. Однако следует признать, что показатели инвалидизации и смертности у пациентов с ИМ среди населения всего мира продолжают оставаться высокими, а частота повторных ИМ в течение первого года достигает 40% [2, 3].

Лидирующей причиной смертности пациентов, перенесших ИМ, является декомпенсация хронической сердечной недостаточности (СН), в основе которой лежит развитие постинфарктного неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) [4-6]. Одной из патофизиологических моделей формирования и прогрессирования СН у данной когорты пациентов является кардиоренальная, в ее основе лежат патофизиологические изменения, происходящие как в тканях почки, так и сердца [7, 8]. У каждого пятого пациента на фоне ИМ развивается острое почечное повреждение (ОПП), а у 40% пациентов, перенесших ИМ, к моменту выписки из стационара функция почек так и не нормализуется [9-11]. ОПП ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и исходами и влияет как на продолжительность госпитализации, внутрибольничную смертность, так и на долгосрочный прогноз [12, 13]. Наличие ОПП у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST повышает риск фатального исхода в ранний постинфарктный период в 3 раза, что подтверждено рядом исследователей, подобная тенденция была отмечена также в течение последующих десяти лет наблюдения [14, 15]. Кроме того, среди долгосрочных осложнений сочетания ИМ и ОПП наиболее часто отмечаются — рецидивирующий ИМ, СН, прогрессирование хронического заболевания почек [16]. Безусловно, существуют и иные точки зрения, указывающие на низкую значимость влияния ОПП на течение и исход ИМ, однако эти данные малочисленны [17].

Результаты недавних экспериментальных исследований на животных показали активную вовлеченность системы врожденного иммунитета в процесс развития кардиоренального синдрома (КРС) [18]. Обнаружено, что в условиях ишемии при ИМ происходит непрерывная симпатическая стимуляция клеток собирательных канальцев почек, под влиянием которой макрофаги (мф) почек выделяют ряд молекул, способных индуцировать в сердце поляризацию воспалительных мф М1-типа в противовоспалительные М2-типа. Контролируемое привлечение и скоординированная активация мф сердца М2-типа, в свою очередь, могут оказывать благоприятное влияние на оптимальное заживление инфаркта [19-21]. Данный механизм кардиоренального взаимодействия не изучен в условиях клиники и может быть отличным на модели КРС человека. В связи с этим,

изучение фенотипических характеристик резидентных и “пришлых” мф почки в разные сроки ИМ, их динамики, а также взаимосвязей с макрофагальной инфильтрацией сердца и процессами развития неблагоприятного ЛЖР позволит прояснить вовлеченность мф оси “почка-сердце” как в процессы формирования ОПП, так и в процессы развития почечной недостаточности (ПН) и СН у пациентов с ИМ. Это будет следующим шагом в поиске таргетной терапии СН, способной предотвратить, ограничить и, возможно, обратить вспять процесс развития неблагоприятного ЛЖР.

#### **Патофизиология КРС в условиях ишемического повреждения**

КРС представляет собой комплекс патофизиологических изменений, происходящих в тканях почки в ответ на повреждение сердца, либо в ткани сердца в ответ на повреждение почек [7, 8]. Первичная дисфункция одного органа влечет за собой вторичное повреждение или дисфункцию другого, ухудшая прогноз и течение как СН, так и ПН [9, 22]. В условиях ИМ на фоне внезапного ухудшения сердечной деятельности, обусловленной гемодинамическим стрессом и ишемией, развивается ОПП — формируется КРС 1 типа [11, 13]. В свою очередь, стоит отметить, что в условиях ИМ КРС является также триггером для прогрессирования и развития ренокардиального синдрома, формируя тем самым “замкнутый круг”. Почки при ИМ продолжают контролировать процессы экскреции и реабсорбции натрия, поддерживая объемный гомеостаз внеклеточной жидкости, сердце же ответственно за контроль системной гемодинамики [8, 23]. Снижение фракции выброса левого желудочка на четверть приводит к уменьшению почечной перфузии в 2 раза, что наряду со снижением сердечного выброса на фоне повышения центрального венозного давления способствует развитию застоя в почках [10, 23]. Эти процессы влекут за собой активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы [24]. Схема развития КРС представлена на рисунке 1. Непрерывная активация симпатической нервной системы стимулирует активацию  $\beta$ 1-адренергических рецепторов юктагломерулярных клеток почки, что ведет к высвобождению ренина, выработке ангиотензина II и, следовательно, к задержке натрия и воды почками путем поддержания повышенного сосудистого сопротивления выносящих артериол, поддерживая тем самым артериальное давление и скорость клубочковой фильтрации. Ангиотензин II, в свою очередь, стимулирует патологическую гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, что лежит в основе развития ЛЖР [25]. Кроме того, активированная РААС индуцирует активацию никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, являющейся центральным звеном окислительного

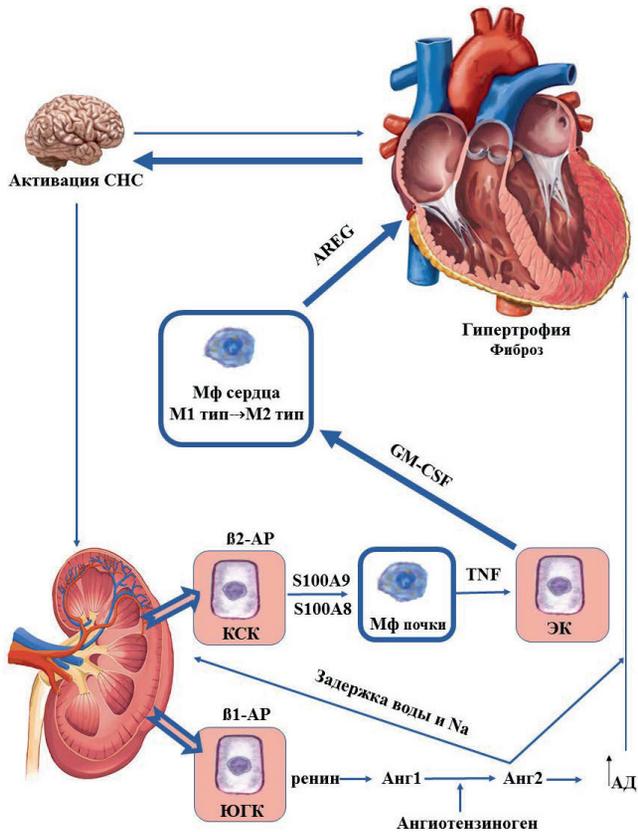


Рис. 1. Механизмы развития КРС у пациентов с острым ИМ.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, AP — адренорецепторы, Анг — ангиотензин, КСК — клетки собирательных канальцев почек, мф — макрофаги, СНС — симпатическая нервная система, ЭК — эндотелиальные клетки почки, ЮГК — клетки юкстагломерулярного аппарата почки, AREG — амфирегулин, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, TNF — фактор некроза опухоли.

стресса. Происходит переключение метаболизма на анаэробный путь, увеличивается продукция реактивных форм кислорода, повреждающих кардиомиоциты, эндотелиоциты и клетки почечных канальцев [26]. Повреждение клубочкового аппарата, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов, ассоциированного с активацией апоптоза в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, клетках почечных канальцев и клубочков в экспериментальных моделях, подтверждает эти данные и объясняет стремительное ухудшение функции почек пациентов с ИМ [27]. Стоит также отметить, что последующая реперфузия миокарда и почек способствует привлечению нейтрофилов в зону гипоперфузии и активизации воспалительного ответа, накоплению реактивных форм кислорода, что ведет к изменению гомеостаза и последующей гибели клеток [28]. И, если в отношении ИМ стремительно совершенствуются рекомендации по ведению данной группы пациентов как в ранний, так и в отдаленный период, то относительно профилактики развития

КРС и его терапии успехи более скромные, что делает актуальным более глубокое изучение механизмов его развития и прогрессирования на фоне ИМ [2, 10, 12, 13, 23].

**Особенности макрофагальной инфильтрации почек**

В развитии КРС и ремоделирования почек и сердца при ИМ мф оси “почка-сердце” играют одну из ключевых ролей [19]. Их участие в этих процессах обусловлено реализацией таких основных функций, как секреция про- и противовоспалительных факторов, фагоцитоз погибших клеток, участие в формировании соединительной ткани и процессах апоптоза, выделение факторов ангиогенеза и фиброгенеза.

Моноциты/мф как в здоровых тканях, так и при различной патологии, служат предметом научного интереса в течение последних десяти лет [19]. Условно выделено два основных фенотипа мф: участвующие в процессах воспаления — М1 мф или классически активируемые, а также альтернативно активируемые мф 2 типа — М2, имеющие противовоспалительную, адаптивную, регенераторную функцию [28]. Также мф делятся на тканевые (резидентные), участвующие в поддержании гомеостаза и происходящие из желточного мешка и гемопоэтических предшественников [29], и пришлые — проникающие с кровотоком из костного мозга в поврежденные ткани, и трансформирующиеся либо в тканевые мф, либо в дендритные клетки [30]. В почках тканевые мф присутствуют уже с момента формирования органа и демонстрируют М2-подобный фенотип, осуществляя реализацию функций гомеостаза и иммунного контроля, и представляют собой часть ретикулоэндотелиальной системы [19, 27, 31, 32]. В мышинной модели идентифицировано 5 популяций тканевых мф почки с экспрессией на их поверхности CD (кластер дифференцировки) 11b и CD11c, а также поверхностной экспрессией F4/80, CD103, CD14, CD16 и CD64 [33]. Однако определение фенотипических характеристик тканевых и “пришлых” мф *in vivo* у человека как при наличии патологии, так и в здоровых почках требует дальнейшего изучения [29, 31].

При ишемическом повреждении почек, помимо локальной пролиферации мф из эмбриональных предшественников, отмечается рекрутинг в почку пришлых мф с провоспалительным фенотипом через рецепторы хемокинов (СС) R2 и CX3CR1 [34]. Они вносят огромный вклад в популяцию мф М2 типа, т.к. запас тканевых мф М2 типа в почке постепенно истощается [35]. Стоит отметить, что в зависимости от микроокружения и стадии воспаления, воздействия цитокинов и других сигнальных молекул, секретируемых клетками окружения, а также химических веществ, в условиях эксперимента, в почке реализуется такая функция мф, как поляризация, и становится возможным переход их фенотипа из одного в другой [27, 28, 36, 37]. Однако роль мф М1

и M2 типа в условиях ишемического и реперфузионного повреждения как в поддержании гомеостаза, так и в процессах регенерации почки до сих пор до конца не изучена. Также не ясно, обусловлена ли поляризация мф только влиянием на них микроокружения, или изначально сосуществует определенная совокупность мф разных фенотипов [38]. Трудности с отслеживанием и дифференцировкой мф и их совокупностей усложняют их окончательное определение.

На ранних стадиях развития асептического воспаления в ткани почек рекрутированные моноциты трансформируются в M1 мф на фоне активной секреции интерферона (IFN)- $\gamma$ , фактора некроза опухоли (TNF) и гранулоцитарного-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), синтеза активных форм кислорода и высвобождения из некротизированных тубулярных клеток молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением [36]. После чего мф, поглощая апоптотическую клетку, подвергают ее обработке и экспрессируют на своей поверхности чужеродные антигены в сочетании с молекулами главного комплекса гистосовместимости [31]. Этот процесс сопровождается активной продукцией провоспалительных цитокинов — IFN- $\gamma$ , интерлейкина (IL) 1 $\beta$ , IL6, IL12, IL15, IL18, IL23, IL27, TNF, хемокинов — CXCL9, CXCL10, CXCL11, а также экспрессией поверхностных маркеров — CD40, CD80, CD86 [32, 39]. Происходит увеличение выработки оксида азота, активных форм кислорода, высвобождаются протеолитические ферменты, в т.ч. матриксные металлопротеиназы -1, -2, -7, -9 и -12, способствующие вторичной альтерации ткани почки и развитию нефросклероза [10, 36]. По мере прогрессирования патологического процесса и развития фиброза наблюдается постепенная трансформация мф фенотипа M1 в M2, в ткани рекрутируются Т-хелперы 2 и регуляторные Т-клетки, секретирующие IL4, IL10 [40]. Мф M2 типа, в свою очередь, секретируют цитокины CCL7, CCL22, CCL24, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и другие профибротические цитокины, и представляют на своей поверхности такие поверхностные маркеры, как CD163, стабиллин-1 [28, 36, 39, 41, 42]. TGF- $\beta$ , воздействуя на фибробласты, усиливает их способность продуцировать компоненты внеклеточного матрикса [43]. Цитокины PDGF, FGF-2 и инсулиноподобный фактор роста увеличивают пролиферацию клеток и стимулируют ангиогенез [36]. Мф M2 типа, в свою очередь, способствуют регенерации тубулярных клеток, секретируя различные факторы, такие как сигнальный белок Wnt-7b, хрящевой гликопротеин-39, IL22 и липокалин-2, способствующие уменьшению проникновения нейтрофилов в зону повреждения, что ограничивает клеточный цикл и стимулирует

апоптоз, поддерживая пролиферацию эпителиальных клеток [44]. Все это, в свою очередь, способствует разрешению воспаления и восстановлению тканей [35].

Однако данные о влиянии мф M2 фенотипа на течение процессов ремоделирования почек и сердца, как и данные о месте и роли процесса поляризации мф *in vivo* в процессах постинфарктной регенерации, носят в основном экспериментальный характер [28]. Они неоднозначны, разобщены и требуют дальнейшего исследования *in vivo* у человека.

#### **Мф почек и развитие постинфарктного ремоделирования сердца**

Согласно экспериментальным данным, мф почек в условиях ишемического и реперфузионного повреждения на фоне ИМ могут оказывать влияние на поляризацию мф сердца путем активации паракринного пути передачи сигналов, что, в свою очередь, приводит к развитию адаптивной гипертрофии миокарда и фиброзу сердца [16, 19]. При проведении эксперимента на мышах Fujii K, et al. (2017) выявили, что клетки собирательных канальцев почек могут являться активными участниками кардиоренального взаимодействия и контролировать воспаление в почках, уменьшать повреждение почечной паренхимы, в т.ч. и в условиях ИМ [19]. Их симпатическая активация ответственна за адаптивный ответ кардиомиоцитов на гемодинамический стресс, гипоксию и гипоперфузию и ведет к устойчивой нейрогормональной активации, которая, в свою очередь, ведет к развитию фиброза сердца и патологической гипертрофии миокарда — основных процессов ремоделирования сердца [45]. Отмечено, что в условиях гемодинамического стресса в экспериментальной модели ИМ (при поперечном сужении аорты) у мышей экспрессия кальций-связывающих белков S100A8 и S100A9 подоцитами способствовала дифференциации почечных мф в мф с воспалительный фенотипом [19]. Подавление же активности экспрессии генов, ответственных за секрецию белков S100A8 и S100A9 в условиях гемодинамического стресса — в т.ч. провоспалительного фактора транскрипции Klf5 (мыши Klf5KO), ведет к снижению адаптивного ответа миокарда на гемодинамическую перегрузку, что подтверждается наличием дилатации полостей сердца, и увеличению смертности по сравнению с мышами с активной экспрессией гена. Масса сердца и площадь поперечного сечения кардиомиоцитов у мышей Klf5KO не увеличивалась, что, вероятно, указывает на отсутствие развития адаптивной гипертрофии миокарда. Фиброз сердца как один из основных признаков патологического ремоделирования также у этих мышей обнаружен не был. У мышей Klf5KO ренин плазмы был повышен в течение 28 дней после поперечного сужения аорты, что указывает на активацию РААС, являющуюся индуктором гипертрофии и фиброза сердца. Однако отсутствие гипертрофии

и фиброза у этих мышей, вероятно, указывает на то, что для активации РААС-индуцированного ЛЖР был необходим определенный порог плазменного уровня GM-CSF [46]. Данное утверждение, однако, не подкреплено результатами *in vivo* у человека и требует дальнейшего изучения [47, 48]. Белки S100A8 и S100A9 стимулируют экспрессию TNF почечными мф, который, в свою очередь, индуцирует секрецию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) эндотелием подоцитов. Повышение концентрации GM-CSF в плазме индуцирует пролиферацию мф Ly6C $\alpha$  в сердце мыши, аналога мф человека типа M2, которая посредством секреции амфирегулина запускает гипертрофический паракринный путь в сердце и поляризацию мф M1 типа в M2 тип в тканях сердца и в почках, что представлено на рисунке 1 [10, 48]. Интересен и тот факт, что трансплантация Ly6C $\alpha$  мышам Klf5KO значительно улучшала их выживаемость после поперечного сужения аорты, тогда как трансплантация Ly6C $\beta$ , аналога мф M1 типа у человека, подобного эффекта не показала [19]. Это может косвенно указывать на значимость мф M2 типа в процессе регенерации миокарда после ИМ, нарушение экспансии которых способствует прогрессированию неблагоприятного ремоделирования сердца.

### Заключение

Начиная с 1980г проведен ряд клинических испытаний, в которых мф были использованы в качестве терапевтических мишеней для подавления развития и прогрессирования СН [40]. Применяли различные стратегии — метод введения мф, генетически модифицированных *ex vivo*, введение апоптотических клеток с целью подавления воспалительных и аутоиммунных реакций, использование мезенхимальных стволовых клеток, однако убедительных результатов вышеперечисленные методики не показали [10, 48]. Стоит отметить, что в настоящий момент наши знания о роли макрофаг-опосредованных взаимодействий в подавлении воспалительных сигналов и разрешении лейкоцитарной инфильтрации остаются ограниченными и в основном ограничены результатами экспериментов [48]. Существующие данные

относительно взаимосвязи мф оси “сердце-почка” также носят экспериментальный характер и нуждаются в трансляции в клинику. Известно, что поверхностные маркеры клеток, широко используемые для классификации мононуклеарных фагоцитов в эксперименте, условны и довольно неспецифичны, т.к. они формируются *in vitro* под влиянием определенных комбинаций цитокинов, взятых в конкретной дозировке, кроме того, различаются и паттерны экспрессии в мышинной и человеческой моделях [31]. При исследовании мф в живых системах выявляется множество неполных, переходных фенотипических состояний. Не ясен фенотипический состав мф почки *in vivo* как в норме, так и при развитии воспаления, основной источник их пополнения, влияние поляризации мф почек на процессы воспаления и регенерации как почек, так и сердца. На данном этапе важность влияния как профибротического, так и противифибротического эффекта в условиях ишемического повреждения равнозначны, и мы находимся в начале понимания пространственно-временных отношений и функций различных подгрупп мф в процессе постинфарктного ремоделирования сердца [28]. Роль мф M2 типа не однозначна и до конца не ясна, не определено соотношение между активностью и количеством мф M2 типа и фиброзом.

В настоящий момент оценка влияния врожденного иммунитета на процессы развития постинфарктного ремоделирования почек и сердца носит фундаментальную направленность. Однако целостный подход к анализу взаимного влияния макрофагальной инфильтрации почек и сердца как на изменение состава, микроокружения, метаболизма, эффероцитоза и эпигенетики, так и на процессы ремоделирования этих органов увеличит вероятность успехов трансляции экспериментальных данных в клинику. Эти фундаментальные знания необходимы нам для дальнейшего понимания и возможности вмешательства в процесс развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования как почек, так и сердца.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60005.

### Литература/References

1. Saleh M, Ambrose JA. Understanding myocardial infarction. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1378. doi:10.12688/f1000research.15096.1.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
3. Novikova IA, Nekrutenko LA, Lebedeva TM, et al. Patient After cardiac infarction: risk factors that can cause new cardiovascular disasters. Health Risk Analysis. 2019;1:135-43. (In Russ.) Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Лебедева Т.М. и др. Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф. Анализ риска здоровью. 2019;1:135-43. doi:10.21668/health.risk/2019.1.15.
4. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-3434071-2016-8-7-13.
5. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. Cardiol Res Pract. 2016;2016:2579832. doi:10.1155/2016/2579832.
6. Kercheva M, Ryabova T, Gusakova A, et al. Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Clin Med Insights Cardiol. 2019;13:1179546819842804. doi:10.1177/1179546819842804.
7. Shirani J, Meera S, Dilsizian V. The Cardiorenal Axis: Myocardial Perfusion, Metabolism, and Innervation. Curr Cardiol Rep. 2019;21(7):60. doi:10.1007/s11886-019-1147-3.
8. Medvedeva EA, Shilyaeva NV, Iskhakov EN, et al. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnostics, prognosis and opportunities for treatment. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):136-41. (In Russ.) Медведева Е.А., Шилиева Н.В.,

- Исхаков Э. Н. и др. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(1):136-41. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-136-141.
9. Chalikias G, Serif L, Kikas P, et al. Long-term impact of acute kidney injury on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;283:48-54. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.070.
  10. Wang C, Pei YY, Ma YH, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(14):1660-5. doi:10.1097/CM9.0000000000000293.
  11. Kofman N, Margolis G, Gal-Oz A, et al. Long-term renal outcomes and mortality following renal injury among myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *Coron Artery Dis*. 2019;30(2):87-92. doi:10.1097/MCA.0000000000000678.
  12. Lala RI, Lungeanu D, Puschita M, et al. Acute kidney injury: a clinical issue in hospitalized patients with heart failure with mid-range ejection fraction. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(12):746-54. doi:10.20452/pamw.4369.
  13. Mezhonov EM, Vyalkina JA, Shalaev SV. Prognostic value of acute cardiorenal syndrome in patients with acute cardiac pathology. *Kardiologiia*. 2019;59(8S):44-55. (In Russ.) Межонов Е. М., Вялкина Ю. А., Шалаев С. В. Прогностическое значение остро кардиоренального синдрома у пациентов с острой кардиальной патологией. *Кардиология*. 2019;59(8S):44-55. doi:10.18087/cardio.2678.
  14. Farhan S, Vogel B, Tentzeris I, et al. Contrast induced acute kidney injury in acute coronary syndrome patients: A single centre experience. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(1):55-61. doi:10.1177/2048872615574707.
  15. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):987-95. doi:10.1001/archinte.168.9.987.
  16. Shacham Y, Steinvil A, Arbel Y. Acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous coronary intervention: a multifactorial entity. *J Nephrol*. 2016;29(2):169-74. doi:10.1007/s40620-015-0255-4.
  17. Amin AP, Spertus JA, Reid KJ, et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *Am Heart J*. 2010;160(6):1065-71. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.007.
  18. Salman IM. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):59. doi:10.1007/s11906-015-0571-z.
  19. Fujii K, Shibata M, Nakayama Y, et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med*. 2017;23(5):611-22. doi:10.1038/nm.4326.
  20. Silljé HHW, de Boer RA. Heart failure: Macrophages take centre stage in the heart-brain-kidney axis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(7):388-90. doi:10.1038/nrneph.2017.73.
  21. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologiia*. 2019;59(8S):15-23. (In Russ.) Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В. и др. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019;59(8S):15-23. doi:10.18087/cardio.2668.
  22. Kaesler N, Babler A, Floege J, et al. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):161. doi:10.3390/toxins12030161.
  23. Villevalde SV, Kobalava ZD, Solovyeva AE, Moiseev VS. Combination of kidney and liver function disorders in decompensation of heart failure. *Ter Arkh*. 2016;88(6):40-4. (In Russ.) Виллвальде С. В., Кобалава Ж. Д., Соловьева А. Е., Моисеев В. С. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):40-4. doi:10.17116/terarkh201688640-44.
  24. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2219-27. doi:10.1093/eurheartj/ehv192.
  25. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602. doi:10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
  26. Rubattu S, Mennuni S, Testa M, et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):23011-32. doi:10.3390/ijms141123011.
  27. Chen T, Cao Q, Wang Y, Harris DCH. M2 macrophages in kidney disease: biology, therapies, and perspectives. *Kidney Int*. 2019;95(4):760-73. doi:10.1016/j.kint.2018.10.041.
  28. Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):13. doi:10.1186/s12929-017-0322-3.
  29. Davies LC, Taylor PR. Tissue-resident macrophages: then and now. *Immunology*. 2015;144(4):541-8. doi:10.1111/imm.12451.
  30. Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med*. 1968;128:415-35. doi:10.1084/jem.128.3.415.
  31. Gottschalk C, Kurts C. The Debate about Dendritic Cells and Macrophages in the Kidney. *Front Immunol*. 2015;6:435. doi:10.3389/fimmu.2015.00435.
  32. Stamatiades EG, Tremblay ME, Bohm M, et al. Immune Monitoring of Trans-endothelial Transport by Kidney-Resident Macrophages. *Cell*. 2016;166(4):991-1003. doi:10.1016/j.cell.2016.06.058.
  33. Hoffmann F, Ender F, Schmutz I, et al. Origin, Localization, and Immunoregulatory Properties of Pulmonary Phagocytes in Allergic Asthma. *Front Immunol*. 2016;7:107. doi:10.3389/fimmu.2016.00107.
  34. Anders HJ, Ryu M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int*. 2011;80(9):915-25. doi:10.1038/ki.2011.217.
  35. Zhang MZ, Yao B, Yang S, et al. CSF-1 signaling mediates recovery from acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4519-32. doi:10.1172/JCI60363.
  36. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122(3):787-95. doi:10.1172/JCI59643.
  37. Galván-Peña S, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. *Front Immunol*. 2014;5:420. doi:10.3389/fimmu.2014.00420.
  38. Belliere J, Casemayou A, Ducasse L, et al. Specific macrophage subtypes influence the progression of rhabdomyolysis-induced kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1363-77. doi:10.1681/ASN.2014040320.
  39. Morozova OL, Litvitskiy PF, Morozov DA, et al. Mechanisms of nephrosclerosis development in children with vesicoureteral reflux. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2018;73(4):273-8. (In Russ.) Морозова О. Л., Литвицкий П. Ф., Морозов Д. А. и др. Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(4):273-8. doi:10.15690/vramn1021.
  40. Lee S, Kivimäe S, Dolor A, et al. Macrophage-based cell therapies: The long and winding road. *J Control Release*. 2016;240:527-40. doi:10.1016/j.jconrel.2016.07.018.
  41. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol*. 2014;15(10):929-37. doi:10.1038/ni.2967.
  42. Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol*. 2013;93(6):875-81. doi:10.1189/jlb.1012512.
  43. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med*. 2013;19(8):1047-53. doi:10.1038/nm.3218.
  44. Lin SL, Li B, Rao S, et al. Macrophage Wnt7b is critical for kidney repair and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4194-9. doi:10.1073/pnas.0912228107.
  45. Alikhan MA, Jones CV, Williams TM, et al. Colony-stimulating factor-1 promotes kidney growth and repair via alteration of macrophage responses. *Am J Pathol*. 2011;179(3):1243-56. doi:10.1016/j.ajpath.2011.05.037.
  46. Wen Y, Crowley SD. The varying roles of macrophages in kidney injury and repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(3):286-92. doi:10.1097/MNH.0000000000000595.
  47. Pan B, Fan G. Stem cell-based treatment of kidney diseases. *Experimental Biology and Medicine*. 2020;245(10):902-10. doi:10.1177/1535370220915901.
  48. Huen SC, Cantley LG. Macrophages in Renal Injury and Repair. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:449-69. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034219.