

Активность аутофагии в клетках эпикарда при развитии острого перикардита

К. В. Дергилев^{1*}, З. И. Цоколаева^{1,2}, А. Д. Гуреенков¹,
М. Т. Расулова³, Е. В. Парфенова¹

¹ Институт экспериментальной кардиологии,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России,
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Ферганский медицинский институт общественного здоровья,
Узбекистан, Ферганская область, г. Фергана, ул. Янги Турон, д. 2-А

Для цитирования: К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, А. Д. Гуреенков, М. Т. Расулова, Е. В. Парфенова. Активность аутофагии в клетках эпикарда при развитии острого перикардита. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): ??-??. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2366> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Константин Владимирович Дергилев, kvdergilev@cardio.ru

Резюме

Перикардит — это группа полиэтиологичных заболеваний, которые часто ассоциированы с развитием жизнеугрожающих состояний. Существенные сложности при их диагностике и лечении в значительной степени обусловлены ограниченным пониманием клеточных механизмов развития перикардита и отсутствием релевантных подходов при его изучении.

Цель работы — выявление изменения активности аутофагии в клетках эпикарда при остром перикардите.

Материалы и методы. Острый перикардит в сердце мышей моделировали путем интраперикардального введения 50 мкл адьюванта Фрейнда ($n=15$). Контрольным животным интраперикардально вводили 50 мкл раствора фосфатно-солевого буфера (ФСБ) ($n=15$) или выполняли операции без интраперикардального введения какого-либо препарата (ложнооперированные животные, $n=7$). На 3-й или 5-й день от проведения хирургической операции после ингаляционной наркотизации изофлюраном производили эктаназию животных. Активность воспаления в зоне эпикарда и выраженность аутофагии исследовали с помощью иммунофлуоресцентных методов окрашивания криосрезов сердца и иммуноблоттинга.

Результаты. Обнаружили развитие воспалительной реакции и появление признаков острого перикардита, ассоциированного с утолщением зоны эпикарда: $68\pm 9\%$ в контроле (после введения ФСБ) и $124\pm 22\%$ после введения адьюванта Фрейнда, $p=0,009$, его полиморфно-клеточной инфильтрацией и формированием множественных спаек. В составе эпикардального слоя наблюдали признаки реорганизации клеток мезотелия, 11-кратное повышение соотношения в них маркеров аутофагии LC3 II/LC3 I: $0,07\pm 0,02$ в контроле (после введения ФСБ) и $0,84\pm 0,07$ при остром перикардите, $p=0,04$, а также аккумуляцию коллагеновых волокон.

Заключение. Развитие острого перикардита сопровождается активацией клеток эпикардального мезотелия, повышением выраженности аутофагии и развитием фиброзных изменений в зоне эпикарда/субэпикарда. Изучение возможности модуляции аутофагии с целью воздействия на развитие острого перикардита является предметом дальнейших исследований.

Ключевые слова: аутофагия; острый перикардит; эпикард

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РНФ 19-15-00384 (моделирование острого перикардита) и 23-15-00540 (исследование аутофагии).

Autophagy Activity in Epicardial Cells in Acute Pericarditis

Konstantin V. Dergilev^{1*}, Zoya I. Tsokolaeva^{1,2},
Alexander D. Gureenkov¹, Mohidil T. Rasulova³, Elena V. Parfenova¹

¹ Experimental Cardiology Institute,
Acad. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia,
15a Cherepkovskaya 3rd Str., 121552 Moscow, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Fergana Medical Institute for Public Health,
2A Yangi Turon Str., 150100 Fergana, Fergana region, Uzbekistan

Summary

Pericarditis is a group of polyetiological diseases often associated with emergence of life-threatening conditions. Poor knowledge of underlying cellular mechanisms and lack of relevant approaches to investigation of pericarditis result in major challenges in diagnosis and treatment.

The aim of this work was to identify changes in the activity of autophagy in epicardial cells in acute pericarditis.

Materials and methods. Acute pericarditis in mice was induced by intrapericardial injection of Freund's adjuvant in the study group ($N=15$). The control group included animals receiving either intrapericardial injection of phosphate-buffered saline (PBS) ($N=15$), or sham surgery without injections ($N=7$). On Days 3 or 5 after surgery the animals were euthanized under isoflurane anesthesia. Immunofluorescence staining of cardiac tissue cryo-sections and immunoblotting were used to assess the intensity of inflammation and autophagy in the epicardium.

Results. Inflammation and other signs of acute pericarditis resulting in thickening of some epicardial areas were found: $68\pm 9\%$ in the control (after PBS injection) and $124\pm 22\%$ after Freund's adjuvant injection ($P=0.009$); other signs included cellular infiltration of epicardium and multiple adhesions. The epicardial layer exhibited signs of mesothelial cells reorganization with 11-fold increase of autophagy markers LC3 II/LC3 I ratio: 0.07 ± 0.02 in the control group (after PBS injection) and 0.84 ± 0.07 — in acute pericarditis ($P=0.04$), and accumulation of collagen fibers.

Conclusion. Development of acute pericarditis is accompanied by activation of epicardial mesothelial cells, intensified autophagy and development of fibrous changes in epicardial/ subepicardial areas.

Keywords: *autophagy; acute pericarditis; epicardium*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was financially supported by RSF grants: 19-15-00384 (modeling of acute pericarditis) and 23-15-00540 (investigation of autophagy).

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Перикардит — воспалительное повреждение серозных оболочек сердца, характеризующийся утолщением, сращением и фиброзной трансформацией листков перикарда и в ряде случаев приводящее к сдавлению камер сердца и ограничению их диастолического наполнения [1–3]. Он является достаточно частой клинической «находкой» при обследовании экстренно госпитализированных пациентов с торакалгиями, одышкой и другими проявлениями сердечной недостаточности. Согласно литературным данным, перикардит выявляется у 0,1–0,2% госпитализированных пациентов с болями в груди не ишемической этиологии, а острый перикардит регистрируют у 5–7% поступивших в отделение неотложной помощи [3, 4].

По данным биопсии, в независимости от этиологии процесса, в большинстве случаев обнаруживаются фиброзные изменения висцерального листка перикарда (эпикарда), которые часто сочетаются с развитием фиброза в нижележащих слоях миокарда и развитием сердечной недостаточности [5, 6]. При этом распространение фиброза в нижележащие отделы сердечной мышцы ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [7–9]. При подборе терапии для таких пациентов часто учитывается только характер течения заболевания и проводимое лечение ограничивается назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина [10]. В значительной степени это обусловлено тем, что многие компоненты патогенеза перикардита остаются малоизученными, а клеточные механизмы его развития неизвестны.

Согласно результатам последних исследований, одним из механизмов ответа клеток на действие воспалительного микроокружения является изменение активности аутофагии [11, 12]. Аутофагия — эволюционно-консервативный механизм, который на базовом уровне способствует поддержанию клеточного гомеостаза путем утилизации макромолекул и органелл через лизосомальный путь деградации [13, 14]. В условиях «стресса» аутофагия может способствовать выживанию клеток, обеспечивая временную клеточную адаптацию к неблагоприятным условиям, однако ее чрезмерная активация вызывает противоположные эффект, ведет к клеточной гибели и развитию патологии, включая прогрессирование фиброза.

Цель работы — выявление изменения активности аутофагии в клетках эпикарда при остром перикардите.

Материал и методы

Моделирование острого перикардита. Острый перикардит моделировали *in vivo* на самцах мышей линии C57BL/6 ($n=37$, возраст 8 недель, вес 28–30 г). Опыты с животными проводили в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.), ETS N 123, «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», разработанными и опубликованными в 1985 г. Советом международных научных организаций «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приложением к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г.

№ 755. Животных содержали на стандартной диете, обеспечили им свободный доступ к воде. Операции проводили в асептических условиях под общей анестезией (авертин, внутривенное введение). Интубировали трахею мыши и подключали ее к аппарату искусственного дыхания (MiniVent. Hugo Sachs Elektronik / Harvard Apparatus. Germany). После подготовки операционного поля производили продольный разрез кожи по передней срединной линии от угла грудины до основания мечевидного отростка. Подлежащие ткани разделяли путем тупой препаровки. После обнажения наружной поверхности межреберных мышц, для проникновения в грудную полость и обеспечения доступа к сердцу, выполняли горизонтальный разрез по ходу 9-го межреберного промежутка от реберно-грудинного сочленения до средней подмышечной линии. Животным исследуемой группы под визуальным контролем с помощью операционного микроскопа Leica M620 в полость перикарда вводили 50 мкл полного адьюванта Фрейнда ($n=15$). Контрольным животным интраперикардиально вводили 50 мкл раствора фосфатно-солевого буфера ($n=15$) или выполняли операции без интраперикардиального введения какого-либо препарата (ложнооперированные животные, $n=7$). После этого послойно ушивали рану. На 3-й или 5-й день после проведения хирургической операции после ингаляционной наркотизации изофлюраном производили эвтаназию животных путем дислокации шейных позвонков.

Анализ криосрезов сердца после моделирования острого перикардита. Для оценки проявлений острого перикардита сердца мышей извлекали, промывали физиологическим раствором, заключали в среду Tissue-Tek O.C.T. Compound (Sakura Finetek), замораживали в парах жидкого азота и использовали для подготовки криосрезов. Криосрезы (толщиной 7 мкм) помещали на предметные стекла и хранили при -70°C . Срезы сердец окрашивали гематоксилин-эозином и по методу Маллори в соответствии с ранее описанными протоколами [15–18]. Для окрашивания с помощью метода Маллори использовали следующие растворы: раствор А (1% кислый фуксин), В (1% фосфомолибденовая кислота) и С (2% оранжевый G, 0,5% метиловый синий, 2%-щавелевая кислота). Зафиксированные криосрезы инкубировали последовательно в растворе А (2 мин), растворе В (4 мин) и растворе С (15 мин). Между каждым окрашиванием слайды промывали дистиллированной водой, обезвоживали и монтировали, используя среду на основе ксилола.

Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили с использованием антител к маркерам активированного эпикарда Wt1 (Abcam, США), макрофагов CD68 (Abcam, США), аутофагии LC3B (Abclonal, Китай; Millipore, Германия) и вторичных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 594.

Морфометрический анализ проводили с помощью ручного подсчета в программе Image J (National Institutes of Health, США).

Оценка экспрессии LC3 методом иммуноблоттинга. Для анализа активности аутофагии использовали образцы соскобов эпикардиального слоя сердца контрольных животных и мышей после моделирования острого перикардита. Белки разделяли методом ДСН-электрофореза в 10% полиакриламидном геле на приборе Mini-PROTEAN 2 («Bio-rad», США). Электроперенос осуществляли на ПВДФ-мембрану («Millipore», США) на приборе Trans-blot Turbo («Bio-rad», США). После электропереноса мембрану инкубировали в блокирующем буфере (фосфатно-солевой буфер, содержащий 5% сухое обезжиренное молоко («AppliChem», США). Далее, мембрану инкубировали антителами против LC3 I/II (Abclonal, США) в течение 12 ч, $+4^{\circ}\text{C}$ при постоянном перемешивании. Затем мембрану отмывали 3 раза в ФСБ, содержащем 0,05% Tween-20 (каждая отмывка по 10 минут при постоянном перемешивании). После промывок мембрану инкубировали с вторичными антителами против иммуноглобулинов кролика, конъюгированными с пероксидазой хрена AffiniPure (H + L) («Jackson ImmunoResearch», США). Затем мембрану отмывали 3 раза по 10 мин каждый в фосфатно-солевом буфере, содержащем 0,05 % Tween-20. Детекцию белков осуществляли с помощью хемилюминесцентного субстрата SuperSignal West Pico («Thermo Scientific», США). Сигнал фиксировали с помощью геле-документирующей системы Fusion-SL 3500.WL («Vilber Lourmat», Франция). Морфометрический анализ проводили в программе Image J (National Institutes of Health, США).

Микроскопия и анализ изображений. Структуры клеток и криосрезов миокарда анализировали с использованием флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 M («Carl Zeiss», США) и программного обеспечения AxioVision 4.8 («Carl Zeiss», США).

Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Данные представили в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты

Введение адьюванта Фрейнда в полость перикарда вызывало появление признаков острого перикардита. Интраперикардиальное введение в полость перикарда адьюванта Фрейнда вызывало манифестацию воспалительного процесса в листках перикарда. На 3-й день наблюдения острый воспалительный ответ проявлялся экссудативным компонентом и полиморфно-клеточной инфильтрацией, включающей лимфоциты, моноциты и плазматические клетки. Макроскопически к 5-му дню после введения индуктора наблюдали утолщение листков перикарда, они теряли прозрачность и образовывали спайки с плеврой, диафрагмой и легкими. Результаты окрашивания гематок-

силином и эозином показали, что ложнооперированные животные не демонстрировали признаков морфологических изменений эпикардального слоя сердца и не экспрессировали маркер Wt1 в зоне эпикарда. При этом висцеральный перикард (эпикард) мышечной опытной группы был заметно более утолщен (рис. 1, *a, b*), чем эпикард мышечной контрольной группы, которым проводили введение ФСБ.

Процент зоны утолщенного эпикарда в контроле (после введения ФСБ) и после введения адъюванта Фрейнда составил $68 \pm 9\%$ и $124 \pm 22\%$, соответственно, $p=0,009$, ($n=6$). В нем обнаруживали Wt1+ клетки активированного эпикардального мезотелия, реорганизацию

зоны эпикарда/субэпикарда и накопление в ней коллагенов (рис. 2, *c, d*), чего практически не наблюдали в контрольной группе.

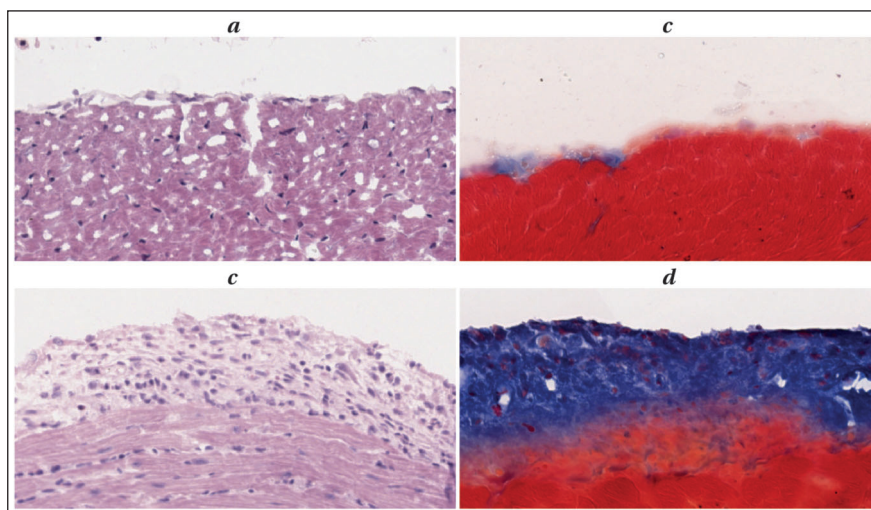


Рис. 1. Характеристика морфологических изменений в зоне эпикарда/субэпикарда сердца после моделирования острого перикардита (5-й день).

Примечание. Срезы сердец мышечной группы, окрашенные: *a, b* — гематоксилином-эозином; *c, d* — по методу Маллори. *a, c* — контрольная группа; *b, d* — после моделирования острого перикардита. Синее окрашивание — визуализация коллагенов.

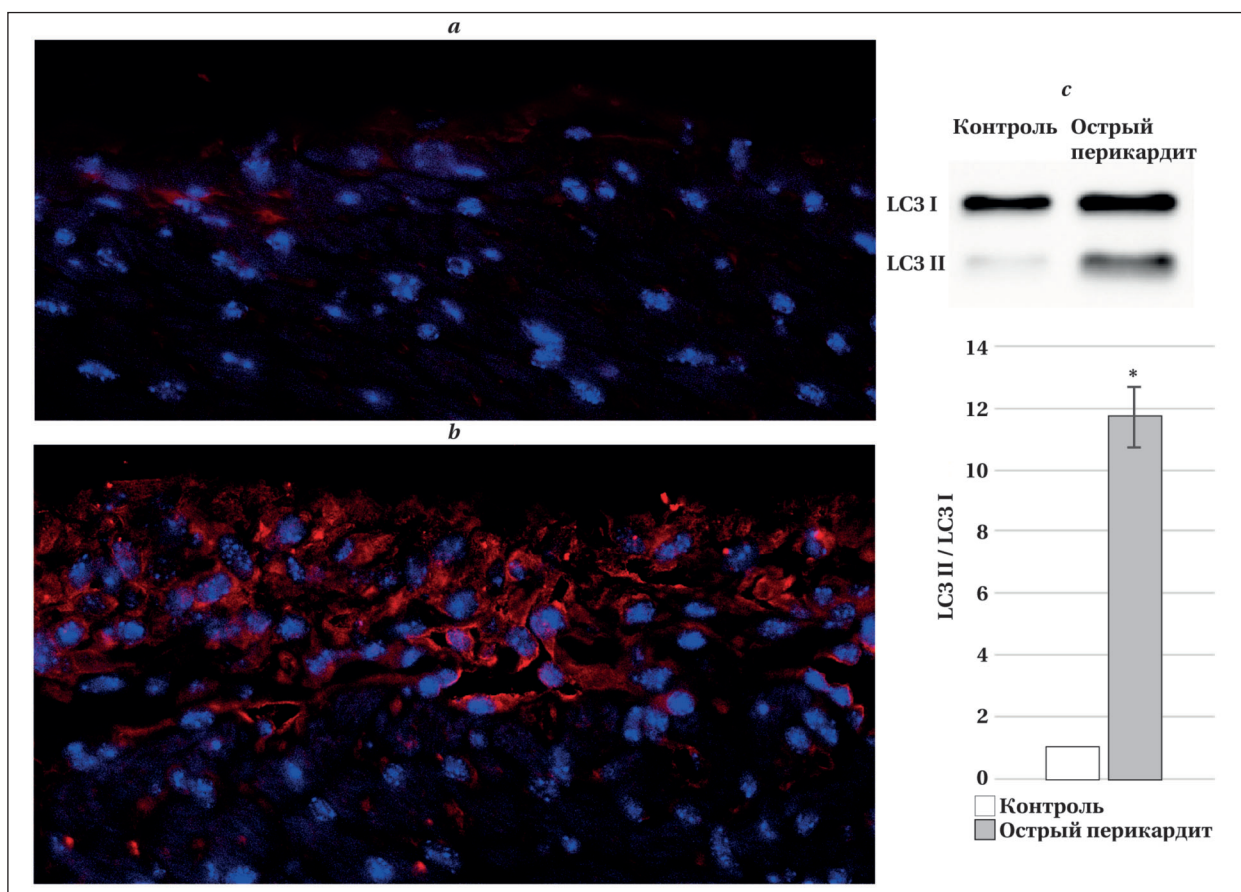


Рис. 2. Развитие острого перикардита вызывает повышение экспрессии маркера аутофагии LC3 в эпикардальных клетках сердца мышечной группы.

Примечание. Красный цвет (*a, b*) — окрашивание маркера аутофагии LC3 II. *a* — контрольная группа (после введения ФСБ); *b* — после индукции острого перикардита; *c* — оценка экспрессии маркеров аутофагии LC3 I и LC3 II методом иммуноблоттинга и графически. Соотношение LC3 II/LC3 I в контроле приняли за единицу. * — $p=0,04$. Представили данные на 5-й день после проведения операции.

Развитие фиброзной трансформации листка перикарда сопровождается активацией аутофагии в клетках эпикарда. Многочисленные исследования показывают, что развитие воспалительных и профиброзных изменений в различных тканях организма ассоциировано с дисрегуляцией аутофагии. Учитывая эти данные, провели анализ активности аутофагии после моделирования острого перикардита. Обнаружили, что экспрессия LC3 II была существенно повышена в клетках активированного эпикардального слоя после введения адъюванта (рис. 2, *b*) в сравнении с таковой у мышей контрольной группы (после введения ФСБ) (рис. 2, *a*).

С помощью иммуноблоттинга подтвердили (рис. 2, *c*), что при развитии перикардита в клетках эпикарда наблюдается 11-кратное повышение соотношения LC3 II / LC3 I ($0,07 \pm 0,02$ (контроль) и $0,84 \pm 0,07$ (острый перикардит), $p=0,04$), что указывает на признаки усиления «сборки» аутофагосом и повышения активности аутофагии.

Обсуждение

В настоящее время перикардит остается достаточно редким заболеванием, которое вызывает существенные сложности при диагностике у врачей первичного звена [19, 20]. При этом, даже в случае успешной постановки диагноза, медикаментозное лечение обладает ограниченной эффективностью, назначается зачастую без учета этиологии процесса, не оказывает влияние на прогрессирование фиброза в листках перикарда и долгосрочной прогноз. В значительной степени это обусловлено ограниченным пониманием клеточных механизмов развития и отсутствием релевантных животных моделей при изучении перикардита [21].

При моделировании острого перикардита на мышах впервые показали: 1) интраперикардальное введение адъюванта Фрейнда вызывало развитие острого воспалительного процесса в сердечной сумке, утолщение, фиброзную трансформацию висцерального листа перикарда и развитие спаечного процесса; 2) развитие проявлений острого перикардита сопровождалось признаками активации аутофагии в клетках эпикарда/субэпикарда.

Введение адъюванта Фрейнда в полость перикарда вызывало хаотичное перераспределение клеток эпикарда и значительное утолщение висцерального листка перикарда. В основе этих изменений, вероятно, лежит способность клеток эпикарда под действием факторов провоспалительного микроокружения иницировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что вызывает их вступление в

клеточный цикл, усиление миграционной способности, ведет к дифференцировке в направлении фибробластов/миофибробластов и накоплению матрикса [22]. Кроме того, в клетках активированного эпикарда происходило накопление белка LC3 II, участвующего в сборке аутофагосом, что является признаком активации аутофагии — высококонсервативного процесса, направленного на развитие, дифференцировку, адаптацию клеток к условиям специализированного микроокружения [23, 24].

Эти данные хорошо согласуются с исследованиями других научных групп, указывающими на важную роль аутофагии в регуляции воспалительного ответа, ассоциированного с фиброзом [25–27]. Показано, что высокая активность аутофагии сопряжена с формированием и поддержанием провоспалительного микроокружения. В частности, аутофагия может сама регулировать секрецию цитокинов, включая IL-1, IL-18, TNF- α и IFN γ [28, 29]. Так, секреция зрелой формы IL-1 β макрофагами происходит нетрадиционным способом и зависит от шаперон-опосредованной аутофагии, которая в «базовом» состоянии препятствует его секреции [30]. Секретированный макрофагами IL-1 β способен подавлять трансформацию фибробластов в миофибробласты, однако в то же время стимулирует в них синтез провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (MMP), что поддерживает воспаление и способствует ремоделированию матрикса [31].

Анализ результатов исследований последних лет указывает на сохранение высокого научного интереса к изучению механизмов участия аутофагии в развитии фиброза в разных тканях [32, 33]. При этом данные об участии аутофагии в патогенезе острого перикардита и развитии фиброза сердца отсутствуют. Между тем, внимание заслуживают работы, связанные с изучением участия аутофагии в образовании пула миофибробластов, которые являются ключевыми участниками прогрессирующего фиброза. Было обнаружено, что подавление аутофагии препятствует трансформации сердечных фибробластов в миофибробласты, что сопровождалось уменьшением экспрессии α SMA и ED-A фибронектина, а также снижением сократительной и миграционной активности миофибробластов [34]. В недавнем исследовании было показано, что аутофагия может способствовать секреции коллагена I дермальными фибробластами [35].

Таким образом, активация аутофагии, наблюдаемая при развитии острого перикардита, может ассоциироваться с развитием фиброза в зоне эпикарда за счет поддержания провоспалительного микроокружения, образования фиб-

робластов/миофибробластов и накопления коллагенов. Исследования возможности воздействия на прогрессирование фиброза в зоне эпикарда за счет модуляции уровня аутофагии может служить перспективным направлением исследований, направленных на разработку новых высокоэффективных способов лечения перикардитов. Первые шаги в этом направлении уже были сделаны исследователями из Новой Зеландии, которые показали успешное применение ингибитора аутофагии — гидроксихлорохина для купирования ревматического перикардита [36]. Возможность использования гидроксихлорохина нашло подтверждение в работах российских исследователей [37], показавших его эффективность в плане воздействия на выраженность воспаления и динамику образования выпота при пери-

кардитах подострого и хронического течения, как в виде монотерапии, так и в комбинации с небольшими дозами кортикостероидов. Эти данные позволяют рассматривать аутофагию как перспективную терапевтическую мишень для лечения воспалительных заболеваний перикарда.

Заключение

Развитие острого перикардита сопровождается активацией клеток эпикардального мезотелия, повышением активности аутофагии и развитием фиброзных изменений в зоне эпикарда/субэпикарда.

Изучение возможности модуляции аутофагии с целью воздействия на развитие острого перикардита является предметом дальнейших исследований.

Литература

1. Лутай Ю. А., Крючкова О. Н., Ицкова Е. А., Турна Э. Ю. Современные подходы к диагностике и лечению перикардитов. Крымский терапевтический журнал. 2015; 4: 41–45. [Lutay U. A., Kryuchkova O. N., Itskova E. A., Turna E. U. Modern approaches to diagnosis and treatment of pericarditis. *Crimean Therapeutic Journal / Krymskiy Terapevticheskiy Zhurnal*. 2015; 4: 41–45. (in Russ.)].
2. Демин А. А., Дробышева В. П. Болезни перикарда. Российский кардиологический журнал. 2016; (1): 90–98. [Dyomin A. A., Drobysheva V. P. Pericardium diseases. *Russian Journal of Cardiology / Rossiyskiy Kardiologicheskyy Zhurnal*. 2016; (1): 90–98. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-90-98.
3. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015; 36 (42): 2921–2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318. PMID: 26320112.
4. Косоногов А. Я., Немирова С. В., Поздышев В. И., Никольский А. В., Косоногов К. А., Рыбинский А. Д., Сидоров М. А., с соавт. Жизнеугрожающие состояния при перикардитах различной этиологии: диагностика и лечение. Медицинский альманах. 2019; 2 (59): 40–45. [Kosonogov A. Ya., Nemirova S. V., Pozdishev V. I., Nikolskiy A. B., Kosonogov K. A., Rybinskiy A. D., Sidorov M. A., et al. Life-threatening conditions in pericarditis of different etiologies: diagnosis and treatment. *Medical Almanac / Meditsinskiy Almanah*. 2019; 2 (59): 40–45. (in Russ.)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-2-40-45.
5. He Y., Sawalha A. H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (5): 490–497. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000522. PMID: 29870500.
6. Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O., Mann D. L., Braunwald E., Tomaselli G. F. Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Elsevier; 2019. <https://books.google.ru/books?id=CJyzQEACAAJ>.
7. Imazio M., Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart*. 2015; 101 (14): 1159–1168. DOI: 10.1136/HEARTJNL-2014-306362. PMID: 25855795.
8. Козлов И. А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периперационных кардиальных осложнений. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (2): 53–78. [Kozlov I. A., Ovezov A. M., Petrovskaya E. L. Perioperative myocardial damage and heart failure in non-cardiac surgery. Part 1. Etiopathogenesis and prognosis of perioperative cardiac complications (review). *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (2): 53–78. (in Russ&Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-53-78.
9. Козлов И. А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периперационное повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 2. Снижение риска периперационных кардиальных осложнений с помощью фармакологических мер и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (3): 83–101. [Kozlov I. A., Ovezov A. M., Petrovskaya E. L. Perioperative myocardial damage and heart failure in non-cardiac surgery Part 2. Reduction of the risk of perioperative cardiac complications by pharmacological measures and optimization of anesthetic and critical care support. (review). *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 83–101. (in Russ&Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-83-101.
10. Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л., Плотников Г. П., Кудрявцев А. Н., Радивилко А. С. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019; (2): 48–57. [Grigoriev E. V., Shukevich D. L., Plotnikov G. P., Kudryavtsev A. N., Radivilko A. S. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personification (literature review). *Ann Crit Care / Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2019; (2): 48–57. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/18-474-X-2019-2-48-57.
11. Deretic V., Klionsky D. J. Autophagy and inflammation: A special review issue. *Autophagy*. 2018; 14 (2): 179–180. DOI: 10.1080/15548627.2017.1412229. PMID: 29304718.
12. Qian M., Fang X., Wang X. Autophagy and inflammation. *Clin Transl Med*. 2017; 6 (1): 24. DOI: 10.1186/s40169-017-0154-5. PMID: 28748360.
13. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet*. 2023; 24 (6): 382–400. DOI: 10.1038/s41576-022-00562-W. PMID: 36635405.
14. Vargas J. N. S., Hamasaki M., Kawabata T., Youle R. J., Yoshimori T. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023; 24 (3): 167–185. DOI: 10.1038/s41580-022-00542-2. PMID: 36302887.
15. Богданов Л. А., Шишкова Д. К., Кутихин А. Г. Сравнение различных видов прогрессивных гематоксилинов при окрашивании элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы. *Сибирский научный меди-*

- цинский журнал. 2019; 39 (6): 46–54. [Bogdanov L. A., Shishkova D. K., Kutikhin A. G. Different progressive hematoxylin stains for histological examination of myocardium, blood vessels, liver and spleen. *Siberian Scientific Medical Journal/ Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2019; 39 (6): 46–54. In Russ.]. DOI: 10.15372/SSMJ20190606.
16. Dergilev K. V., Makarevich P. I., Tsokolaeva Z. I., Boldyreva M. A., Beloglazova I. B., Zubkova E. S., Menshikov M. Y., et al. Comparison of cardiac stem cell sheets detached by Versene solution and from thermoresponsive dishes reveals similar properties of constructs. *Tissue Cell*. 2017; 49 (1): 64–71. DOI: 10.1016/j.tice.2016.12.001. PMID: 28041835.
 17. Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Рыжков И. А., Парфенова Е. В. Трансплантация пластов мезенхимальных прогениторных клеток сердца для васкуляризации миокарда после инфаркта. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 28–40. [Dergilev K. V., Tsokolaeva Z. I., Ryzhkov I. A., Parfenova E. V. Transplantation of cardiac mesenchymal progenitor cell sheets for myocardial vascularization after an infarction. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (6): 28–40. (in Russ&Eng.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-28-40.
 18. Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Василец Ю. Д., Белоглазова И. Б., Парфенова Е. В. Клеточные пласты на основе кардиальных прогениторных клеток продуцируют проангиогенные факторы роста и оказывают локальное стимулирующее воздействие на формирование капилляров после инфаркта миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021; 10 (3): 34–43. [Dergilev K. V., Tsokolaeva Z. I., Vasilets Yu. D., Beloglazova I. B., Parfenova E. V. Cardiac progenitor cell sheets secrete proangiogenic growth factors and locally activate capillarogenesis after infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases/Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabol-evany*. 2021; 10 (3): 34–43. (in Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-34-43.
 19. Shahid R., Jin J., Hope K., Tunuguntla H., Amdani S. Pediatric pericarditis: update. *Curr Cardiol Rep*. 2023; 25 (3): 157–170. DOI: 10.1007/s11886-023-01839-0. PMID: 36749541.
 20. Mohan T., Tressa J. M., Ushasree P., Tharani P., Muzaffar A. Myocarditis and pericarditis. *Innov Technol Sci Educ*. 2023; 2 (9): 1885–1896.
 21. Kosmopoulos M., Liatsou E., Theochari C., Stavropoulos A., Chatzopoulou D., Mylonas K. S., Georgiopoulos G., et al. Updates on the global prevalence and etiology of constrictive pericarditis: a systematic review. *Cardiol Rev*. 2023. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000529. PMID: 36883817.
 22. Li J., Takasato M., Xu Q., Bijkerk R. Editorial: epithelial plasticity and complexity in development, disease and regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2023; 10: 1105402. DOI: 10.3389/fcell.2022.1105402. PMID: 36712966.
 23. Popov S. V., Mukhomedzyanov A. V., Voronkov N. S., Derkachev I. A., Boshchenko A. A., Fu F., Sufianova G. Z., et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion. *Apoptosis*. 2023; 28 (1–2): 55–80. DOI: 10.1007/s10495-022-01786-1. PMID: 36369366.
 24. Wang Y., Gao J., Fan B., Hu Y., Yang Y., Wu Y., Li F., et al. Different levels of autophagy induced by transient serum starvation regulate metabolism and differentiation of porcine skeletal muscle satellite cells. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 13153. DOI: 10.1038/s41598-023-40350-Y. PMID: 37573414.
 25. Ruby M., Gifford C. C., Pandey R. P., Raj V. S., Sabbisetti V. S., Ajay A. K. Autophagy as a therapeutic target for chronic kidney disease and the roles of TGF- β 1 in autophagy and kidney fibrosis. *Cells*. 2023; 12 (3): 412. DOI: 10.3390/cells12030412. PMID: 36766754.
 26. Macias-Ceja D. C., Barrachina M. D., Ortiz-Masià D. Autophagy in intestinal fibrosis: relevance in inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1170436. DOI: 10.3389/fphar.2023.1170436. PMID: 37397491.
 27. Su H. Y., Yang J. J., Zou R., An N., Chen X.-C., Yang C., Yang H.-J., et al. Autophagy in peritoneal fibrosis. *Front Physiol*. 2023; 14: 1187207. DOI: 10.3389/fphys.2023.1187207. PMID: 37256065.
 28. Weigert A., Herhaus L. Immune modulation through secretory autophagy. *J Cell Biochem*. Published online 2023. DOI: 10.1002/jcb.30427. PMID: 37260061.
 29. Zuo H., Chen C., Sa Y. Therapeutic potential of autophagy in immunity and inflammation: current and future perspectives. *Pharmacol Reports*. 2023; 75 (3): 499–510. DOI: 10.1007/s43440-023-00486-0. PMID: 37119445.
 30. Dupont N., Jiang S., Pilli M., Ornatowski W., Bhattacharya D., Deretic V. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β . *EMBO J*. 2011; 30 (23): 4701–4711. DOI: 10.1038/emboj.2011.398. PMID: 22068051.
 31. Frangogiannis N. G. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries*. 2015; 3 (1): e41. DOI: 10.15190/d.2015.33. PMID: 26273700.
 32. Wen J.-H., Li D.-Y., Liang S., Yang C., Tang J.-X., Liu H.-F. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis. *Front Immunol*. 2022; 13: 946832. DOI: 10.3389/fimmu.2022.946832. PMID: 36275654.
 33. Dai R., Zhang L., Jin H., Wang D., Cheng M., Sang T., Peng C., et al. Autophagy in renal fibrosis: protection or promotion? *Front Pharmacol*. 2022; 13: 963920. DOI: 10.3389/fphar.2022.963920. PMID: 36105212.
 34. Gupta S. S., Zeglinski M. R., Rattan S. G., Landry N. M., Ghavami S., Wagle J. T., Klonisch T., et al. Inhibition of autophagy inhibits the conversion of cardiac fibroblasts to cardiac myofibroblasts. *Oncotarget*. 2016; 7 (48): 78516–78531. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.12392. PMID: 27705938.
 35. Nakamura T., Yamashita M., Ikegami K., Suzuki M., Yanagita M., Kitagaki J., Kitamura M., et al. Autophagy facilitates type I collagen synthesis in periodontal ligament cells. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 1291. DOI: 10.1038/s41598-020-80275-4. PMID: 33446772.
 36. Wilson N. J., Concannon A., Malcolm J., Davidakova S., Martin W. J., Webb R., Moreland N. J. The Treatment of acute rheumatic fever: novel use of hydroxychloroquine. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (7): e120–e122. DOI: 10.1097/INF.0000000000002647. PMID: 32221169.
 37. Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В. Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (11): 11–22. [Blagova O. V., Sorokin G. Yu., Sedov V. P., Kogan E. A., Sarkisova N. D., Nedostup A. V. Infectious-immune pericarditis: clinical assessment, diagnostic, and differentiated baseline therapy with hydroxychloroquine. *Russian Journal of Cardiology/ Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*; 25 (11): 11–22. (in Russ.]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-3840.

Поступила 29.09.2023
Принята 29.11.2023
Онлайн 20.12.2023