

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-21-31>

РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ КАРДИОМИОЦИТОВ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ
РИТМА СЕРДЦА И ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

В.А.Рябкова, Л.П.Чурилов, Ю.В.Шубик

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 7-9

Приведены данные клинических и экспериментальных исследований о распространенности некоторых анти-миокардиальных аутоантител среди пациентов с различными заболеваниями сердца и их патогенетической значимости; предложена классификация этих аутоантител, проанализированы их молекулярные и клеточные эффекты.

Ключевые слова: аутоантитела, аутоиммунитет, кардиомиопатии, каналопатии, нарушения ритма сердца, блокады сердца, внезапная сердечная смерть

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 25.12.2019 **Рецензии получены:** 30.12.2019 **Принята к публикации:** 12.01.2020

Ответственный за переписку: Рябкова Варвара Александровна, e-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru

Для цитирования: Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шубик Ю.В. Роль аутоантител против антигенов кардиомиоцитов в развитии нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 21-31; DOI: 10.35336/VA-2019-4-21-31.

ROLE OF AUTOANTIBODIES AGAINST CARDIOMYOCYTE ANTIGENS IN THE DEVELOPMENT
OF CARDIAC ARRHYTHMIAS AND SUDDEN CARDIAC DEATH

V.A.Ryabkova, L.P.Churilov, Yu.V.Shubik

St. Petersburg State University, 199034, Universitetskaya Embankment, 7-9, St. Petersburg, Russia

In this review we analyze clinical and experimental studies that elucidate the prevalence of some antimyocardial autoantibodies in patients with different heart diseases and their mechanistical relevance. We propose a classification of these autoantibodies and focus on their molecular and cellular effects.

Key words: autoantibodies, autoimmunity, cardiomyopathy, canalopathy, cardiac arrhythmias, heart block, sudden cardiac death

Conflict of Interest: nothing to declare

Received: 25.12.2019 **Revision Received:** 30.12.2019 **Accepted:** 12.01.2020

Corresponding author: Ryabkova Varvara Aleksandrovna, e-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru

For citation: Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shubik Yu.V. Role of autoantibodies against cardiomyocyte antigens in the development of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 3 (97), p. 21-31; DOI: 10.35336/VA-2019-4-21-31.

Нарушения ритма сердца считаются одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной кардиологии. Они выявляются как при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, так и у здоровых лиц [1]. Аритмии неоднородны как по тяжести клинических проявлений, так и по своему прогнозу [2]. Под внезапной сердечной смертью (ВСС) понимают ненасильственную смерть, развившуюся в результате кардиальных причин моментально или в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного [3, 4]. При этом предшествующее заболевание сердца может быть известно или неизвестно, но смерть всегда неожиданна. ВСС представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, на нее приходится примерно 25-50% всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [5].

В общей популяции ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенной формой патологии, предрасполагающей к ВСС. Кардиомиопатии (КМП) и приобретенные пороки сердца лежат в основе большей части остальных случаев [6, 7]. Однако самой распространенной причиной ВСС у детей и молодых людей служат первичные нарушения сердечного ритма, за которыми по частоте следуют врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца и КМП [8]. Скрыто протекающие заболевания или бессимптомная врожденная патология в условиях повышенных физических нагрузок - способны манифестировать в форме ВСС [9]. Такие патологические состояния или заболевания либо не выявляются во время медицинских осмотров, либо, при имеющихся незначительных изменениях, им не дается должная клиническая оценка,

в т.ч. не устанавливается соответствующая категория годности к военной службе или спортивным занятиям.

Очевидно, что ВСС полиэтиологична. В последнее время растет число публикаций, в которых приводятся данные, что аутоантитела (ауто-АТ) также могут быть связаны с развитием нарушений физиологических свойств миокарда (возбудимости, проводимости, сократимости и автоматизма), а значит - и ритма сердца, в том числе - быть провокаторами жизнеопасных желудочковых аритмий [10-12].

РАННИЕ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТОВ АУТОАНТИТЕЛ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИОКАРДА

В ранний период экспериментальных исследований изучение так называемых «миокардиотоксиков» или антикардиальных поликлональных ауто-АТ (синтезируемых разными клонами В-лимфоцитов и связывающихся с различными антигенными детерминантами (эпитопами) молекулы-мишени (антигена)) на предмет их биологических / патобиологических эффектов проводилось как *in vivo* на животных моделях, так и *in vitro* на изолированных перфузированных сердцах. В основном это были работы отечественных патологов школы И.И.Мечникова. В пионерской работе выпускников Императорского Санкт-Петербургского университета А.А.Кулябко и С.И.Метальникова [13] было отмечено снижение сократительной способности и появление аритмических признаков (бигеминии и блокад) при перфузии изолированного сердца кролика гомологичной антимиокардиальной сывороткой (полученной от животных того же вида после иммунизации их белками миокарда). Была показана зависимость эффекта от присутствия белков системы комплемента (большой группы взаимодействующих между собой белков и гликопротеинов крови, относящейся к факторам гуморального иммунитета). Интересно, что преиммунная сыворотка (полученная от животных до их иммунизации) оказывала сходные, хотя и очень слабые обратимые эффекты, которые авторы интерпретировали как признак существования природных кардиотропных ауто-АТ.

Позже эти исследования были продолжены в США, СССР и некоторых других странах. С.Pomerat (1945) [14] получил стимуляцию *in vitro* сократительной способности фрагментов сердец куриных эмбрионов анти-ретикулоэндотелиальной цитотоксической сывороткой. Несколько работ школы А.А.Богомольца - Л.Р.Перельмана были посвящены изучению эффектов АТ против субклеточных фракций кардиомиоцитов. Н.Д.Скуба (1966) [15] показала влияние гетерологичной кроличьей антикардиальной митохондриальной антисыворотки на ремоделирование сердца после экспериментального инфаркта миокарда на крысах, выявив некоторое ускорение процесса регенерации в поврежденной сердечной мышце. В.Г.Мишин (1988) [16] в своих экспериментах не обнаружил митогенного действия антикардиального IgG кролика против дезоксирибонуклеопротеина сердца крысы, но показал, что в отличие от преиммунных иммуноглобулинов, специ-

фические IgG вызывают увеличение концентрации циклического аденозинмонофосфата и кальмодулина (но не циклического гуанозинмонофосфата) в клетках-мишенях.

Р.И.Янчий и соавторы в длительной серии электрофизиологических исследований (1978-98) [17, 18] экспериментировали с ауто-АТ против плазматических мембран и саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов крысы и продемонстрировали *in vitro* стимулирующее действие антикардиальных поликлональных IgG в низкой дозе на частоту и силу сокращений миокарда *ex vivo*. Они также зарегистрировали на изолированных папиллярных мышцах под влиянием специфического, но не преиммунного IgG активацию потенциалозависимых медленных Na/Ca каналов, ускорение медленной диастолической деполяризации и увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{+2} , связанное с уменьшением активности Na/K-АТФазы и Са-АТФазы и увеличением высвобождения Ca^{+2} из рианодин-чувствительных депо. По крайней мере частично эти процессы были связаны с лейкотриен-зависимыми механизмами и происходили параллельно с увеличением продукции активных форм кислорода. В то же время, большие дозы антикардиальных АТ, как было показано другими исследовательскими группами, приводили к угнетению сократительной функции изолированного сердца, а в экспериментах *in vivo* вызывали иммунокомплексное повреждение коронарных сосудов, развитие признаков коронарита, миокардита и даже кардиогенный шок [19, 20].

На волне интереса к опосредованным экстракционными аутоантителами симптомам болезни Грейвса-фон Базедова, особенно к ее кардиологическим проявлениям - A.W.Nathan и соавт. (1983) [21] продемонстрировали, что плазма от пациентов в состоянии эутириоза при этом аутоиммунном заболевании способна вызывать тахикардию в органной культуре изолированных сердец плодов мыши и даже приводить к гибели органа при повторяющемся воздействии. Новые достижения в этой области были связаны с моноклональными технологиями, очисткой целевых антигенов и широкими клиническими и эпидемиологическими исследованиями при различных сердечных и аутоиммунных заболеваниях.

АУТОАНТИТЕЛА В КОНТЕКСТЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Согласно современным представлениям, возникновение аритмий связано с нарушением образования и/или проведения сердечного электрического импульса [22]. Сердечную аритмическую активность также можно классифицировать как пассивную (связанную со сниженным автоматизмом и/или проводимостью в каком-либо отделе проводящей системы сердца) и активную [23]. Механизмы, ответственные за активные нарушения сердечного ритма делятся на следующие основные категории: 1) повышенный нормальный автоматизм; 2) аномальный автоматизм; 3) триггерная активность; 4) re-entry (повторный вход) [24, 25]. Продолжительность, амплитуда, конфигурация потенциа-

ла действия кардиомиоцитов определяются ионными токами через мембранные каналы, которые находятся, в свою очередь, под сильным влиянием активности вегетативной нервной системы и гормональной регуляции и являются чувствительными к электролитным нарушениям и ишемии [23]. Модуляция ионных токов под воздействием этих и других факторов приводит к изменению характеристик потенциала действия и лежит в основе группы механизмов аритмий, таких как сниженный и повышенный нормальный автоматизм, аномальный автоматизм и триггерная активность. Вторая группа механизмов аритмогенеза (нарушение проведения импульса) также может быть связана с изменением ионных токов (т.н. функциональные блокады и функциональное re-entry) [25, 26]. В случае же фиксированных или анатомических блокад и re-entry имеет место непосредственное повреждение клеток с образованием замещающей рубцовой ткани, как например при постинфарктном кардиосклерозе, последствиях перенесенного миокардита, кардиохирургических травм и т.д. [25].

Среди механизмов развития ВСС выделяют желудочковые тахикардии (ЖТ), асистолию и электро-механическую диссоциацию, причем последние два варианта чаще встречаются в ограниченной группе пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (СН). ЖТ, которые служат непосредственной причиной около 70-90% всех случаев остановки сердца, обычно представляют собой результат действия триггера (или триггеров) на определенный субстрат патологической реактивности (чаще всего представленный органическим поражением миокарда) [27]. По результатам аутопсии большая часть жертв ВСС имели структурные аномалии сердца, такие как ишемическая болезнь сердца, желудочковая гипертрофия, очаговый кардиосклероз, аномалии проводящей системы. Не менее важна роль триггеров, таких как острая ишемия, изменения гемодинамики, колебания активности вегетативной нервной системы (например при физической нагрузке и стрессе), лекарственные препараты и электролитные нарушения [27].



Рис. 1. Классификация антимиекардиальных аутоантител, определяемых при заболеваниях сердца, предрасполагающих к нарушениям сердечного ритма, в том числе к развитию внезапной сердечной смерти, на основе их молекулярных мишеней - аутоантигенов и, следовательно, в зависимости от их возможных биологических/патобиологических эффектов.

Сотрудниками лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ предложена классификация ауто-АТ при ВСС и предрасполагающих к ней заболеваний на основе их молекулярных мишеней - аутоантигенов и, следовательно, в зависимости от их возможных патогенетических эффектов (рис. 1) [11]. Эта классификация может быть применима и для ауто-АТ при других нарушениях ритма сердца. Представленное разделение ауто-АТ на цитотоксические и функциональные до определенной степени условно, т.к. в литературе имеются данные о цитотоксических эффектах ауто-АТ против рецепторов и ионных каналов [28, 29]. С другой стороны, ауто-АТ, известные как цитотоксические, могут проявлять эффекты функциональных, если перекрестно реагируют с мишенями последних (например, ауто-АТ против миозина перекрестно реагируют с β -адренорецептором (β -АР)) [30]. Однако, несмотря на относительность данной классификации, она позволяет объяснить вклад ауто-АТ в патогенез нарушений ритма сердца и ВСС.

Цитотоксические ауто-АТ могут вызывать комплемент-опосредованную и антитело-зависимую клеточно-опосредованную гибель клеток, которая сопровождается в некоторых случаях выраженным местным воспалительным процессом с повышением локальной концентрации оксида азота, фактора некроза опухоли альфа и других цитокинов, которые усиливают повреждение миокарда [29, 31]. Эти ауто-АТ также могут вызывать апоптоз кардиомиоцитов [32]. С точки зрения физиологических свойств миокарда, гибель клеток с последующим фиброзом может привести к снижению сократительной способности и нарушению проводимости как одному из механизмов аритмогенеза (см. выше) и субстрату для инициирования желудочковых тахикардий при ВСС. Функциональные аутоантитела взаимодействуют с рецепторами нейротрансмиттеров или гормонов, ферментами (которые участвуют в энергетическом метаболизме и мембранном транспорте) и мембранными каналами, мутации в генах которых обуславливают развитие генетических сердечных каналопатий. Не вызывая гибели клеток, они модифицируют активность белков, с которыми взаимодействуют [11]. Эти изменения приводят к колебаниям активности вегетативной нервной системы, электролитным нарушениям и энергетическому дисбалансу. Возникающие вследствие этого изменения ионных токов лежат в основе большинства механизмов аритмогенеза, как описано выше, и имитируют действие распространенных триггеров ВСС.

ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА

Существуют критерии американского ученого Эрнста Витебского, дополненные его учеником Ноэлем Роузом, для определения заболевания человека как аутоиммунного по своей природе [33]. Простого присутствия каких-либо ауто-АТ в крови, очевидно, недостаточно для описания заболевания как аутоиммунного. Ключевыми пунктами в критериях Витебского-Роуза являются прямые и косвенные доказательства. Прямые доказательства включают

воспроизведение заболевания или его основных патологических проявлений у экспериментальных животных после пассивного переноса аутореактивных клеток/ауто-АТ или у людей посредством внутриутробного переноса ауто-АТ через плаценту. Косвенные доказательства предполагают воспроизведение основных признаков заболевания путем активной иммунизации лабораторных животных (иммунизации путем введения антигенов, против которых стремятся вызвать иммунный ответ). Некоторые из ауто-АТ при заболеваниях, предрасполагающих к ВСС, например, при дилатационной КМП, болезни Чагаса, миокардитах, соответствуют этим критериям [11].

Однако все большее число исследований указывает на патогенетическую роль ауто-АТ не только при классических аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит или системная красная волчанка, но также и при тех заболеваниях, которые пока не рассматриваются устоявшимися нозологическими классификациями как аутоиммунные [34]. Более того, согласно современным представлениям, ауто-АТ не связаны исключительно с патогенными эффектами и с развитием заболеваний. Было показано, что, по крайней мере, ауто-АТ против рецепторов, связанных с G-белками, у здоровых доноров заурядно присутствуют в крови и обеспечивают гомеостатические функции, формируя типичные паттерны спектра физиологического аутоиммунитета [35]. Отклонения от нормального паттерна содержания ауто-АТ могут служить отражением патологических изменений в тех или иных органах (в соответствии с предложенной независимо А.Б.Полетаевым в нашей стране и И.Коэном - в Израиле концепцией «Иммунокулуса - Иммунного Гомунокулуса», согласно которой совокупность естественных ауто-АТ представляет собой целостный внутренний иммунологический образ индивида, отражающий особенности его молекулярного (антигенного) состава) [36], и даже способствовать прогрессированию заболеваний, ранее считавшихся не связанными с развитием аутоиммунных реакций. Мы предлагаем следующие критерии для подтверждения роли ауто-АТ в этих случаях: 1) распознавание и выделение специфических аутоантигенов, против которых направлены ауто-АТ; 2) изменение титра ауто-АТ в сыворотке крови пациентов (имеет значение как повышение, так и снижение титра ауто-АТ относительно нормальных значений в общей популяции); 3) патофизиологическая значимость ауто-АТ, оцененная по молекулярным и клеточным эффектам или по наличию патологических изменений в органе-мишени у иммунизированных животных; 4) положитель-

ный эффект от терапии, направленной на подавление аутоиммунных процессов/элиминацию ауто-АТ. При удовлетворении только первых двух условий можно говорить о диагностической, но не о прогностической или терапевтической ценности ауто-АТ при рассматриваемом заболевании.

ЧАСТНАЯ КАРДИОИММУНОЛОГИЯ: НЕКОТОРЫЕ АУТОАНТИТЕЛА ПРОТИВ АНТИГЕНОВ КАРДИОМИОЦИТОВ

Информация об ауто-АТ при ВСС, полученная при анализе источников в международной базе цитирования медицинских и биологических публикаций PubMed, была систематизирована на основе классификации, представленной в третьем разделе [11]. Ниже приведено несколько примеров ауто-АТ, которые могут способствовать развитию нарушений ритма сердца, в том числе жизнеопасных, и заболеваний, которые предрасполагают к ним. На рис. 2 представлены цитотоксические ауто-АТ против кардиомиоцитов и механизмы гибели клеток при их взаимодействии с соответствующими антигенами.

Аутоантитела против тропонина I

Повышение титра ауто-АТ против тропонина I (TnI), определяется в сыворотке крови пациентов с разными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями ритма сердца, в том числе - предрасполагающими к ВСС, включая ишемическую КМП, дилатационную КМП, перипартальную КМП (КМП беременных), болезнь Чагаса, некомпактный миокард левого желудочка, инфаркт миокарда [37]. Было показано, что иммунизация мышей TnI вызывает выраженное воспаление миокарда с последующим развитием фиброза и СН, сопровождающейся повышенной смертностью. Кроме того, мыши, которые были предварительно иммунизированы TnI до перевязки коронарной артерии, имели больший размер инфаркта миокарда, более выраженные фиброзные изменения,

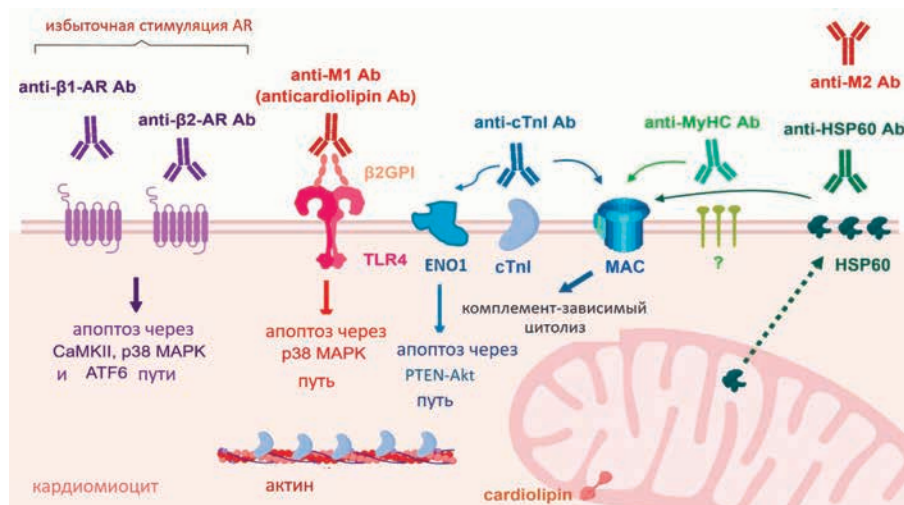


Рис. 2. Цитотоксические аутоантитела против аутоантигенов кардиомиоцитов и механизмы клеточной гибели в результате их взаимодействия с соответствующими аутоантигенами. Ab антитела, AR адренергический рецептор, cTnI сердечный тропонин I, ENO1 енолаза 1, HSP60 белок теплового шока 60, MAC мембраноатакующий комплекс, MyHC тяжелые цепи миозина, TLR4 Toll-подобный рецептор 4.

более высокую активность воспалительного процесса, сниженную систолическую функцию миокарда и более выраженное реперфузионное повреждение после восстановления коронарного кровотока [38, 39]. Механизм, лежащий в основе патогенных эффектов этих ауто-АТ, связан с PTEN-Akt сигнальным путем апоптоза, который активируется при перекрестной реакции анти-TnI ауто-АТ с мембранным ферментом кардиомиоцитов енолазой 1 [40]. Клиническое значение анти-TnI ауто-АТ при остром коронарном синдроме остается, однако, неясным, так как по этому вопросу имеются противоречивые сведения. В частности, в нескольких исследованиях было показано, что анти-TnI ауто-АТ не коррелируют с риском больших сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, однако являются независимыми предикторами ремоделирования левого желудочка [37]. Процессы же ремоделирования миокарда, как известно, ассоциированы с нарушениями ритма сердца, в том числе жизнеугрожающими [41].

Впервые анти-TnI ауто-АТ в эксперименте были определены у мышей с генетическим дефицитом экспрессии PD-1, которые умирали от хронической СН вследствие спонтанно развивающейся аутоиммунной дилатационной КМП [42]. TnI являлся главным антигеном-мишенью аутоантител в этой модели. Введение моноклональных анти-TnI антител мышам дикого типа индуцировало развитие схожих изменений - дилатации и дисфункции сердца [42]. В эру иммунотерапии опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа иммуноопосредованные побочные реакции привлекают все больше внимания. Кардиотоксичность анти-PD-1, анти-PDL1 и анти-CTLA4 моноклональных антител является довольно редким, но, зачастую, фатальным проявлением таких побочных реакций и в большинстве случаев протекает как

миокардит или КМП [43]. В литературе отсутствуют данные по определению анти-TnI ауто-АТ у таких пациентов. Их присутствие в сыворотке крови пациента до начала иммунотерапии опухоли, находящееся в норме под контролем PD-1/PDL1, могло бы объяснить быстрое развитие иммуноопосредованных побочных реакций со стороны сердца при начале иммунотерапии [43]. Недавно опубликовано сообщение о развитии молниеносного миокардита после одной дозы анти-PD1 ингибитора (пембролизумаб) у пациента с анти-TnI ауто-АТ и повышенным уровнем тропонина Т, определенными в образце крови, взятом перед применением препарата [44].

На рис. 3 представлены функциональные аутоантитела и соответствующие аутоантигены на кардиомиоцитах. Следующие три примера поясняют роль функциональных аутоантител в регуляции различных молекулярных путей.

Аутоантитела против β 1 адренорецепторов

Ауто-АТ против β 1 адренорецепторов (β 1-АР) являются одними из наиболее изученных ауто-АТ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Повышение титра этих ауто-АТ было отмечено при миокардите, дилатационной, ишемической и перипартальной КМП, гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца, болезни Чагаса, а также при нарушениях ритма сердца, таких как неадекватная синусовая тахикардия, синдром постуральной ортостатической тахикардии, фибрилляция предсердий при болезни Грейвса-фон Базедова, первичные ЖТ [45, 46]. Эти ауто-АТ коррелируют со снижением фракции выброса, увеличением частоты сердечных сокращений, возникновением ЖТ и риском ВСС при идиопатической дилатационной КМП и хронической СН [46]. Патогенные анти- β 1-АР ауто-АТ функционируют как агонисты, вызывая активацию рецептора [46].

Происходящая при этом, как и при действии катехоламинов, перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция может приводить к появлению деполаризаций, способных инициировать триггерную электрическую активность - один из возможных механизмов развития аритмий [47]. Однако, так как АТ представляют собой значительные по размеру белки, они взаимодействуют не с лиганд-связывающим сайтом, локализованным внутри трансмембранного канала, как катехоламины, а с первой и второй гидрофильными внеклеточными петлями рецептора, которые содержат специфичные для этих АТ антигенные детерминанты [48]. В результате этого эффекты ауто-АТ несколько отличаются

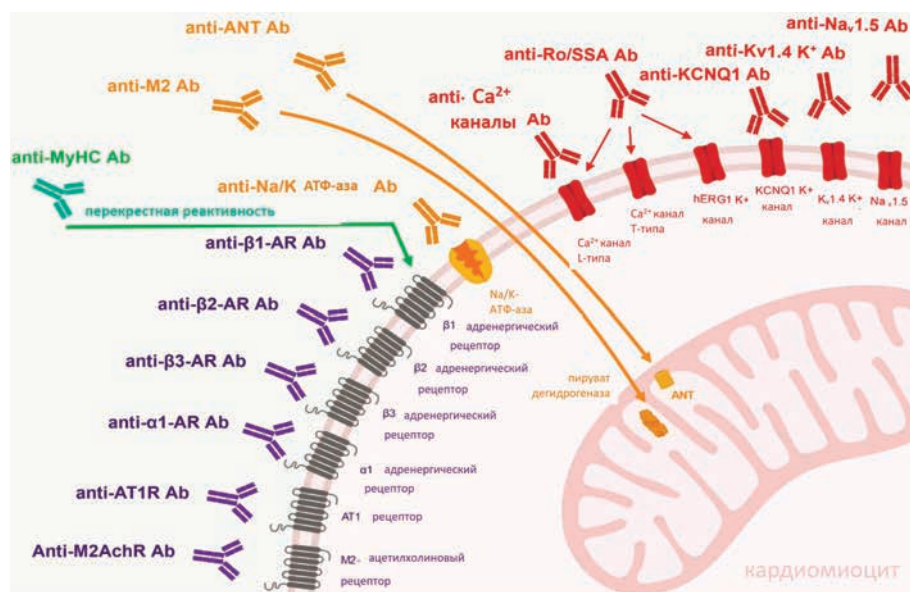


Рис. 3. Функциональные аутоантитела против аутоантигенов кардиомиоцитов. Фиолетовым цветом обозначены аутоантитела к рецепторам нейротрансмиттеров, оранжевым цветом - к ферментам, красным - к мембранным каналам. Ab антитела, M2AChR мускариновый ацетилхолиновый рецептор 2 типа, ANT АДФ/АТФ транслоказа, AR адренергический рецептор, AT1R рецептор ангиотензина II 1-го типа, MyHC тяжелые цепи миозина.

ся от эффектов классических агонистов этих рецепторов [49].

Помимо функциональной селективности (дифференцированной активации/ингибирования конкретным лигандом разных путей внутриклеточной сигнализации, связанных с рецептором), патологические последствия стимуляции $\beta 1$ -АР аутоантителами в экспериментах на животных обусловлены более длительным временем активации рецепторов в сравнении с классическими лигандами, что приводит к усилению процессов их десенситизации и эндоцитоза [48]. В результате активной иммунизации крыс с рекомбинантным $\beta 1$ -АР человека образовывались соответствующие ауто-АТ, обладающие агонистической активностью, количество $\beta 1$ -АР на кардиомиоцитах снижалось, и у животных развивались признаки дилатационной КМП и СН [50]. Тот же фенотип воспроизводился при введении здоровым животным сыворотки крыс, серопозитивных по анти- $\beta 1$ -АР аутоантителам [50]. На примере этих ауто-АТ хорошо видно, что функциональные ауто-АТ могут выступать и в роли цитотоксических: при длительном воздействии на кардиомиоциты анти- $\beta 1$ -АР аутоантител в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* происходит индукция апоптоза и гибель кардиомиоцитов, что связано с гиперактивацией протеинкиназы А, вызываемой аутоантителами при активации $\beta 1$ -АР [51].

В последние годы появились данные о дополнительных механизмах действия анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ. Например, было показано, что кардиомиоциты экспрессируют Fc γ IIa рецепторы (к концевой части молекул иммуноглобулинов), и анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ оказывают отрицательное инотропное действие при одновременном взаимодействии их Fab (вариабельных антиген-связывающих) и Fc (константных) участков с соответствующими рецепторами [52]. Еще один эффект анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, образующихся при иммунизации лабораторных животных, связан с феноменом аутофагии. Было показано, что эти ауто-АТ подавляют аутофагию, что приводит к усилению апоптоза вследствие накопления продуктов поврежденных митохондрий в кардиомиоцитах [53]. Имеются сведения, что митохондриальная ДНК при нарушении аутофагии может инициировать воспалительный процесс через активацию Toll-подобного рецептора 9-го типа (TLR9) с развитием миокардита/дилатационной КМП [54]. Анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ также способны стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов человека и продукцию ими провоспалительного цитокина IL-6 через активацию $\beta 1$ -АР на лимфоцитах [55]. При добавлении к культуре кардиомиоцитов надосадочной жидкости, полученной при центрифугировании Т-лимфоцитов, предварительно обработанных анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, наблюдалось усиление процессов апоптоза и гипертрофии в культуре клеток [56]. *In vivo*, при введении этих ауто-АТ мышам Balb/c nude, у которых практически отсутствуют Т-лимфоциты, явления СН и процессы ремоделирования сердца были значимо менее выражены, чем у мышей Balb/c с нормальным содержанием Т-лимфоцитов [55].

Анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ могут определяться и у здоровых лиц (0-19% популяции в зависимости от используемого метода) [11]. Однако имеются данные, что они

отличаются от патогенных анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ тем, что не оказывают эффекта на рецептор, к которому присоединяются (то есть, не являются функциональными) [57]. Несмотря на значительный прогресс в отношении понимания значения анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, на сегодняшний день соглашение по методам их обнаружения в рутинной лабораторной практике не достигнуто. Методы иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием пептидов-участков $\beta 1$ -АР дают намного более высокие значения, чем ИФА с использованием клеток с нативным $\beta 1$ -АР, что, по-видимому, обусловлено высокой частотой ложноположительных результатов, в связи с чем методы исследования уровня ауто-АТ к $\beta 1$ -АР, основанные на пептидах, в настоящее время не рассматриваются в качестве достоверных диагностических тестов [58]. Однако даже применение ИФА с использованием клеток с нативным $\beta 1$ -АР не может ничего показать касательно функциональных свойств выявляемых ауто-АТ. Функциональный подход к выявлению ауто-АТ к $\beta 1$ -АР основан на измерении их влияния на сократительную способность кардиомиоцитов новорожденных крыс или на опосредованное $\beta 1$ -АР накопление цАМФ в цитоплазме клеток [46]. Однако эти методы дорогостоящи, трудоемки и, следовательно, трудно масштабируемы для применения в рутинной лабораторной практике. Система с высокой пропускной способностью, использующая кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека для обнаружения анти- $\beta 1$ -АР ауто-АТ, разработанная в 2016 году, представляет собой возможный вариант преодоления ограничений по размеру выборки функциональных методов биоанализа [59].

С терапевтической точки зрения метод иммуноадсорбции (селективного удаления определенных антител из плазмы крови) с использованием в качестве лигандов пептидов, позволяющих удалять иммуноглобулины класса G или, более селективно - АТ против рецепторов, связанных с G-белками, продемонстрировал в нескольких исследованиях хорошие результаты при лечении пациентов с дилатационной КМП, серопозитивных по анти- $\beta 1$ -АР аутоантителам [60]. Экспериментально-терапевтические работы на животных также показали, что эффективны способы интракорпорального блокирования этих ауто-АТ при внутривенном введении циклических пептидов или аптамеров (коротких одноцепочечных олигонуклеотидов, способных с высокой аффинностью и специфичностью связываться с патогенными ауто-АТ) [60]. Один из аптамеров - BC007 - на данный момент проходит вторую фазу клинических испытаний [61].

Аутоантитела против Na/K-АТФазы

Вторая группа функциональных ауто-АТ направлена против ферментов, которые связаны с энергетическим обменом кардиомиоцитов. Ауто-АТ против Na/K-АТФазы были выявлены у 26% пациентов с дилатационной КМП по сравнению с 2% обследованных контрольной группы и обладали способностью снижать активность Na/K-АТФазы [62]. Было показано, что эти ауто-АТ являются независимыми предикторами ЖТ, ВСС и снижения систолической функции миокарда у пациентов с дилатационной КМП [62]. При им-

мунизации кроликов сарколеммальной Na/K-АТФазой у животных развивались гипертрофия и интерстициальный фиброз миокарда с явлениями СН [63].

Na/K-АТФаза и желудочная H/K-АТФаза имеют общие эпитопы [64]. По этой причине инфицирование *Helicobacter pylori*, которое индуцирует продукцию ауто-АТ против H/K-АТФазы [65], потенциально может привести к нарушениям сердечного ритма и функций миокарда. Интересно, что сосуществование гастропатий и аритмий сердца было давно замечено врачами. Гастрокардиальный синдром описан впервые еще в 1931 г. немецким терапевтом Людвигом фон Ремгелем (1871-1938), хотя объяснения ему прежде давали, в основном, неиммунологические - на основе гипотезы о вагальных рефlekсах и повышении внутрибрюшного давления [66]. В соответствии с иммунологической гипотезой происхождения этих явлений, серопозитивность к *H. pylori* была ассоциирована с риском краткосрочных неблагоприятных исходов (включая ВСС) у пациентов с острым коронарным синдромом [67].

Известно, что снижение экспрессии и активности Na/K-АТФазы кардиомиоцитов характерно для СН, что объясняет повышенную чувствительность таких пациентов к сердечным гликозидам, обладающим позитивным инотропным эффектом за счет блокирования этого фермента [68]. Были получены ауто-АТ к участку Na/K-АТФазы, соответствующему активационному сайту (отличающемуся от участка связывания сердечных гликозидов), которые стимулируют активность Na/K-АТФазы, но приводят к положительному инотропному эффекту, так как увеличивают внутриклеточную концентрацию кальция через Src/ERK1/2 сигнальный путь [69]. Одинаковый результат (повышение сократимости миокарда) при воздействии лигандов с агонистической (антитела) и антагонистической (сердечные гликозиды) активностью - еще один пример явления функциональной селективности (см. ниже). Введение этих активирующих ауто-АТ мышам одновременно с изопроterenолом при моделировании изопроterenолоиндуцированной СН приводило к уменьшению степени гипертрофии миокарда, продукции активных форм кислорода и эхокардиографических признаков СН [68]. Кардиопротективные эффекты этих ауто-АТ были продемонстрированы и на модели ангиотензин II - индуцированной КМП [70].

Анти-Ro/SSA аутоантитела

Ауто-АТ против ионных каналов также связаны с развитием аритмий и ВСС. До 70% случаев ВСС у лиц без структурных изменений сердца остаются необъясненными даже после так называемой «молекулярной аутопсии», которая может идентифицировать генетические сердечные каналопатии [41]. Как было показано в серии работ зарубежных авторов в 2010-2018 годах, эти генетические нарушения имеют аутоиммунные фенокопии, при которых развитие жизнеопасных желудочковых аритмий обусловлено функциональными ауто-АТ против мембранных каналов кардиомиоцитов [42]. Взаимодействия кальциевых, калиевых и натриевых ионных каналов с ауто-АТ, которые демонстрируют агонистоподобную или антагонистоподобную активность, моделируют

дисфункцию этих ионных каналов, вызванную мутациями в кодирующих генах.

Анти-Ro/SSA ауто-АТ, антигенами которых являются ядерные белки Ro60 и Ro52, хорошо известны как маркеры аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка и синдром Шёгрена. В то же время они являются одними из наиболее распространенных ауто-АТ среди здоровых людей (0,5% популяции при определении методом ИФА и 16% при использовании метода Вестерн-блот) [71]. Врожденная блокада сердца при неонатальной волчанке в результате воздействия на проводящую систему сердца ребенка материнских анти-Ro/SSA ауто-АТ во внутриутробном периоде является хорошо известным в медицине, хотя и довольно редким феноменом (развивается у 1-4% детей, родившихся от матерей, серопозитивных по анти-Ro/SSA) [29]. Патогенез врожденной блокады сердца до конца не установлен, но считается, что главную роль играют анти-Ro/SSA ауто-АТ, которые, как было показано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, перекрестно взаимодействуют с альфа-субъединицами кальциевых каналов L и T типов, блокируют входящий кальциевый ток и, как следствие, вызывают брадикардию и атриовентрикулярную блокаду [72]. Эти изменения вначале являются функциональными, но при длительном воздействии ауто-АТ могут привести к интернализации кальциевых каналов, апоптозу кардиомиоцитов, развитию воспалительной реакции в миокарде и, в конце концов, к фиброзу проводящей системы сердца [72]. Повышение уровня экспрессии кальциевых каналов кардиомиоцитами и кальциевой емкости саркоплазматического ретикула с возрастом объясняют, почему анти-Ro/SSA не оказывают значимого воздействия на проводимость миокарда лиц более старшего возраста [12]. Однако недавно было обнаружено, что у взрослых эти ауто-АТ коррелируют с удлинением QT интервала и, как следствие, с риском возникновения веретенообразной желудочковой тахикардии как в группе пациентов с ревматологическими заболеваниями, так и в группе здоровых лиц [73]. В частности, в проспективном исследовании когорты из 25 лиц с эпизодами веретенообразной желудочковой тахикардии, в крови обследуемых часто обнаруживались циркулирующие анти-Ro52/SSA ауто-АТ (в 60% случаев), независимо от проводимой терапии и сопутствующих заболеваний, в основном у пациентов без аутоиммунной патологии в анамнезе [71]. Ассоциация между электрокардиографическими изменениями и этими ауто-АТ может быть опосредована их перекрестной реактивностью с hERG калиевыми каналами [73]. При иммунизации лабораторных животных Ro/SSA антигеном наблюдалось значимое удлинение QT-интервала без изменений со стороны частоты сердечных сокращений, PR интервала или комплекса QRS электрокардиограммы [74]. Синдром удлиненного QT-интервала, связанный с анти-Ro/SSA ауто-АТ, только один (хотя и наиболее изученный) пример из группы аутоиммунных каналопатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши представления о феномене аутоиммунитета постоянно углубляются, и если классическая имму-

нология в лице Пауля Эрлиха (1854-1915) говорила о невозможности физиологического самораспознавания [75], то, согласно современным представлениям, аутоантителобразование, например - это одна из физиологических функций организма, направленная на поддержание его многоклеточности и гомеостаза [76], а следовательно, ее нарушение представляет интерес не только при изучении аутоиммунных заболеваний. В соответствии с этой концепцией в последние годы растет число работ, показывающих, что ауто-АТ могут быть ассоциированы и с неаутоиммунными заболеваниями. С другой стороны, обнаружение многих ауто-АТ в крови здоровых лиц требует дополнительных доказательств значимости обнаружения каких-либо новых ауто-АТ при заболеваниях.

Предметом данного обзора является роль ауто-АТ в развитии нарушений ритма сердца и, в частности, жизнеопасных желудочковых аритмий, лежащих в основе ВСС. Рассмотрен исторический аспект изучения антикардиальных поликлональных ауто-АТ в экспериментальных работах XX века. Описаны патофизиологические основы развития аритмий при воздействии ауто-АТ. Предложена классификация антимиокардиальных ауто-АТ при заболеваниях сердца, сопровождающихся нарушениями ритма, на основе их молекулярных мишеней - аутоантигенов и, следовательно, в зависимости от их возможных биологических/патобиологических эффектов. Подчеркнута роль ауто-АТ при заболеваниях сердца, не являющихся аутоиммунными, предложены критерии их патофизиологической значимости в таких случаях. Подробно описаны несколько наиболее изученных антимиокардиальных ауто-АТ.

С нашей точки зрения, существование фенокопий, обусловленных аутоантителами, у наследственных заболеваний, связанных с дефектами белок-белковых взаимодействий, это общепатологическое явление. Аутоантитело может и без генетического дефекта того или иного белка нарушить его ли-

ганд-рецепторные или структурные взаимодействия с другими клеточными или межклеточными белками и воспроизвести патогенетические последствия, присутствующие при наследственной патологии. Примерами служат полная аналогия манифестации наследственных генетических буллезных механодерматозов и их аутоиммунных фенокопий - иммунобуллезных дерматозов, известная в стоматологии и дерматологии [77]. Точно так же и многие формы первичных наследственных КМП, в том числе связанные с ВСС, имеют аутоиммунные фенокопии, так как взаимодействия белков цитоскелета, мембраны и сократительного аппарата кардиомиоцитов могут сходно нарушаться как при генетическом дефекте, так и при интерференции иммунного лиганда.

Результатом аналитической работы лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ по данному вопросу является ранее вышедшая обзорная статья «Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death» [9]. Упомянутые и другие ауто-АТ, которые могут принимать участие в развитии нарушений ритма сердца, ВСС и основных заболеваний, к ним предрасполагающих, подробно рассмотрены в этой статье. Эти аспекты особенно значимы в практике подростковой и спортивной медицины, а также в вопросах профессионально-медицинского отбора, врачебной экспертизы и мониторинга здоровья военнослужащих и всех, занятых трудом в экстремальных условиях, предъявляющих повышенные требования к сердечно-сосудистой адаптации [78], так как именно сверхнагрузки могут послужить фактором, выявляющим скрытые, в том числе - иммуноопосредованные нарушения физиологических свойств миокарда.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых).

ЛИТЕРАТУРА

1. Люсов В.А., Молчанов С.Н. Наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца. Российский кардиологический журнал. 2008. №6 С. 41-60 [Lusov V., Molchanov S. Supraventricular and ventricular heart-rhythm disturbances // Russ. J. Cardiol. 2008. Vol. 6. P. 41-61 (In Russ.)].
2. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017. Т. 13. №3. С. 403-408. [Zatonskaya E. V., Matyushin G. V., Gogolashvili N.G. The prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmias // Ration. Pharmacother. Cardiol. 2017. Vol. 13, № 3. P. 403-408 (In Russ.)].
3. Ревишвили А.Ш., Неминуцкий Н.М., Баталов Р.Е., и соавт. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017. Т. 89. С. 2-104 [Revishvili A.S., Neminuschi N.M., Batalov R.E., et al. Russian clinical recommendations for the control of the risk of sudden heart stop and sudden heart death, prevention and first aid measures // Journal of arrhythmology. 2017. Vol. 89. P. 2-104 (In Russ.)].
4. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) // European Heart Journal. Oxford University Press, 2015. Vol. 36, № 41. P. 2793-2867.
5. Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death // J. Electrocardiol. 2007. Vol. 40, № 6. P. S118-S122.
6. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и соавт. Внезапная сердечная смерть молодых людей. Вестник аритмологии. 2012. Т. 68. С.34-44. [Gordeeva M.V., Mitrofanova L.B., Pahomov A.V., et al. Sudden cardiac death of young people // Journal of arrhythmology.

2012. № 68. P. 34-44 (In Russ.)).
7. Гордеева М.В., Велеславова О.Е., Батурова М.А., и соавт. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ) Вестник аритмологии. 2011. Т. 65. С. 25-32. [Gordeeva M.V., Vele-slavova O.E., Baturova M.A., et al. Sudden non-violent death of young people (retrospective analysis) // Journal of arrhythmology. 2011. Vol. 65. P. 25-32 (In Russ.)].
8. El-Assaad I., Al-Kindi S.G., Aziz P.F. Trends of out-of-hospital sudden cardiac death among children and young adults // Pediatrics. 2017. Vol. 140, № 6.
9. Wasfy M.M., Hutter A.M., Weiner R.B. Sudden Cardiac Death in Athletes // Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2016. Vol. 12, № 2. P. 76-80.
10. Lee H.C., Huang K.T.L., Wang X.L., et al. Autoantibodies and cardiac arrhythmias // Heart Rhythm. E, 2011. Vol. 8, № 11. P. 1788-1795.
11. Ryabkova V., Shubik Y., Erman M., et al. Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death // Autoimmun. Rev. 2019. Vol. 18, № 4.
12. Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Laghi-Pasini F., et al. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias // Nature Reviews Cardiology. 2017. Vol. 14, № 9. P. 521-535.
13. Кулябко А.А., Метальников С.И. О кардиотоксической сыворотке (Опыты на изолированном сердце). Известия Императорской Академии Наук. 1902. Т. 17. № 1. С. 101-107. [Kulyabko A., Metal'nikov S. About cardiotoxic serum. (Experiments on isolated perfused heart). A preliminary study. // Bull. l'Académie Impériale des Sci. St.-Petersbourg. 1902. Vol. 17, № 1. P. 101-7 (In Russ., French)].
14. Pomerat C. Reticulo-endothelial immune serum (REIS): Preliminary experiments on its stimulation action on chick-embryo heart fragments in vitro. // Texas Rep. Biol. Med. 1945. Vol. 3, № 3. P. 404-411.
15. Скуба Н.Д. Влияние митохондриевой кардиотоксической сыворотки на регенерацию миокарда крыс в возрастном аспекте. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев: Изд-во КГМИ. 1966. Т. 3. С. 77-84. [Scuba N. Influence of mitochondrial cardiotoxins sera on myocardial regeneration in rats in age-related aspects. // Cytotoxins in modern medicine. Kiev: KGMI Publishers, 1966. P. 77-84 (In Ukr.)].
16. Мишин В.Г. Влияние антихроматиновых иммуноглобулинов на систему вторичных посредников сократительных кардиомиоцитов крыс. В кн.: А.Ш. Зайчик (Ред.) Иммунологическая регуляция клеточных функций. Л.: Изд-во ЛПИИ, 1988. С. 95-100. [Mishin V. Influence of anti-chromatin immunoglobulins on the system of secondary messengers of rat contractile cardiomyocytes. // Immunological regulation of the cell functions. / ed. Zaichik A.Sh. Leningrad: LPMI Publishers, 1988. P. 95-100 (In Russ.)].
17. Янчій Р.І. Роль специфічних антител в процесі електромеханічного сопряження серцевої м'язки. Фізіол. журнал. 1978. Т.24. №5. С.779-787. [Yanchiy R. Role of specific antibodies in electromechanical coupling in cardiac muscle. // Fiziol Zh. 1978. Vol. 24. P. 779-787 (In Ukr.)].
18. Янчій Р.І., Бідзіля Ю.П., Алексюк Л.И и соавт. Антитіла змінюють внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз. Фізіол. журнал. 1998. Т. 44 №4. С. 128. [Yanchiy R., Bidzilya Y., Aleksyuk L., et al. Antibodies change intracellular calcium homeostasis // Fiziol Zh. 1998. Vol. 44. P. 128 (In Ukr.)].
19. Сиротина М.Ф. Реакції капілярів і дрібних судин на введення протикардіальної цитотоксичної сироватки. Фізіол. журнал. 1975. Т. 21 №2. С. 188-194. [Sirotina M.F. Reactions of capillaries and small vessels to administration of anticardiac cytotoxic serum. // Fiziol. Zh. 1975. Vol. 21, № 2. P. 188-94 (In Ukr.)].
20. Мойбенко А.А., Грабовский Л.А., Зайченко А.П., и соавт. Функциональное состояние левого желудочка сердца при кардиоцитотоксическом шоке. Бюл.эксперим.биол. 1976. Т. 82. № 11. С. 1291-1294. [Moibenko A.A., Grabovskii L.A., Zaichenko A.P., et al. Functional state of the left ventricle of the heart in cardiocytotoxic shock. // Biull. Eksp. Biol. Med. 1976. Vol. 82, № 11. P. 1291-4 (In Russ.)].
21. Nathan A.W., Longmore D.B., Havard C.W., et al. The effects of plasma from patients with Graves' disease on foetal mouse hearts in organ culture. // Br. J. Exp. Pathol. 1983. Vol. 64, № 5. P. 474-478.
22. Струтинский А.В., Баранов А.П., Банзелюк Е.Н., Глазунов А.Б. Патологические основы аритмологии. Лечебное дело. 2009. №2. С. 69-74 [Strutinsky A., Baranov A., Banzeluk Y., et al. Pathophysiologic basis of arrhythmology // Lech. delo. 2009. № 2. P. 69-74 (In Russ.)].
23. Chen P., Antzelevitch C. Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances // Hurst's The Heart. 14th ed. / ed. Hurst J. et al. New York: McGraw-Hill Medical, 2017. P. 1881-1910.
24. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Глушко Л. А. Механизмы нарушений ритма сердца // Анн. аритм.. 2010. Т. 7. №3. С. 69-79. [Bockeria L., Bockeria O., Glushko L.A. Cardiac rhythm disturbance mechanisms // Ann. Arrhythmology. 2010. Vol. 7, № 3. P. 69-79 (In Russ.)].
25. Глебов А. Н., Висмонт Ф. И. Патология нарушений ритма сердца : учеб.-метод. пособие. Минск : БГМУ, 2014. - 38 с. [Glebov A., Vismont F.I. Pathophysiology of cardiac rhythm disturbances: educational guide. Minsk: BGMU, 2014. P - 38 (In Russ.)].
26. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias // Journal of Arrhythmia. 2016. Vol. 32, № 2. P. 75-81.
27. Waks J., Josephson M. Sudden cardiac death // Hurst's The Heart. 14th ed. / ed. Hurst J. et al. New York: McGraw-Hill Medical, 2017. P. 2113-2143.
28. Jane-Wit D., Altuntas C.Z., Johnson J.M., et al. β 1-Adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis // Circulation. 2007. Vol. 116, № 4. P. 399-410.
29. Miliaris C., Phoon C.K.L., Buyon J.P., et al. Neonatal Lupus // The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases: Pathophysiology, Clinical Aspects and Therapeutic Approaches. Elsevier Inc., 2017. P. 269-280.
30. Mascaro-Blanco A., Alvarez K., Yu X., et al. Consequences of unlocking the cardiac myosin molecule in human myocarditis and cardiomyopathies // Autoimmunity. 2008. Vol. 41, № 6. P. 442-453.

31. Sintou A., Hasham M., el Rifai S., et al. Persistent anti-heart autoimmunity causes cardiomyocyte damage in chronic heart failure. // *Biology (Basel)*. 2019. P. 1-26.
32. Salbach C., Kaya Z. Cardiac Troponin I autoantibodies and their potential role in cardiac remodelling // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 48. P. 11-12.
33. Rose N.R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited) // *Immunol. Today*. 1993. Vol. 14, № 9. P. 426-430.
34. Aziz F., Smith M., M Blackburn J. Autoantibody-Based Diagnostic Biomarkers: Technological Approaches to Discovery and Validation // *Autoantibodies and Cytokines*. IntechOpen, 2019.
35. Cabral-Marques O., Marques A., Giil L.M., et al. GP-CR-specific autoantibody signatures are associated with physiological and pathological immune homeostasis // *Nat. Commun*. 2018. Vol. 9, № 1. P. 5224.
36. Poletaev A.B. The immunological homunculus (immunoculus) in normal state and pathology // *Biochem*. 2002. Vol. 67, № 5. P. 600-608.
37. Vilela E.M., Bettencourt-Silva R., da Costa J.T., et al. Anti-cardiac troponin antibodies in clinical human disease: A systematic review // *Annals of Translational Medicine*. 2017. Vol. 5, № 15.
38. Göser S., Andrassy M., Buss S.J., et al. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium // *Circulation*. 2006. Vol. 114, № 16. P. 1693-1702.
39. Volz H.C., Buss S.J., Li J., et al. Autoimmunity against cardiac troponin i in ischaemia reperfusion injury // *Eur. J. Heart Fail*. 2011. Vol. 13, № 10. P. 1052-1059.
40. Wu Y., Qin Y. hua, Liu Y., et al. Cardiac troponin I autoantibody induces myocardial dysfunction by PTEN signaling activation // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 47. P. 329-340.
41. St John Sutton M., Lee D., Rouleau J.L., et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction // *Circulation*. 2003. Vol. 107, № 20. P. 2577-2582.
42. Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R., et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice // *Nat. Med*. 2003. Vol. 9, № 12. P. 1477-1483.
43. Müller O.J., Spehlmann M.E., Frey N. Cardio-toxicity of checkpoint inhibitors // *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company, 2018. Vol. 10. P. S4400-S4404.
44. Martinez-Calle N., Rodriguezotero P., Villar S., et al. Anti-PD1 associated fulminant myocarditis after a single pembrolizumab dose: The role of occult pre-existing autoimmunity // *Haematologica*. 2018. Vol. 103, № 7. P. e318-e321.
45. Becker N.-P., Goettel P., Mueller J., et al. Functional autoantibody diseases: Basics and treatment related to cardiomyopathies. // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* 2019. Vol. 24. P. 48-95.
46. Bornholz B., Roggenbuck D., Jahns R., et al. Diagnostic and therapeutic aspects of β 1-adrenergic receptor autoantibodies in human heart disease // *Autoimmunity Reviews*. 2014. Vol. 13, № 9. P. 954-962.
47. Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю. Роль аутоантител к различным клеточным и внутриклеточным структурам сердца у детей при нарушениях ритма (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. № 3. С. 96-103. [Plotnikova I. V., Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Y. The role of autoantibodies in various cellular and intracellular cardiac structures in children with heart rhythm disturbances (a review) // *Complex Issues Cardiovasc. Dis*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 96-103 (In Russ.)].
48. Шпаков А.О., Жарова О.А., Деркач К.В. Аутоантитела к внеклеточным участкам сопряженных с G-белками рецепторов и рецепторов-тирозинкиназ как одна из причин аутоиммунных заболеваний. [Shpakov A.O., Zharova O.A., Derkach K. V. Antibodies to extracellular regions of G protein-coupled receptors and receptor tyrosine kinases as one of the causes of autoimmune diseases // *J. Evol. Biochem. Physiol*. 2017. Vol. 53, № 2. P. 93-110 (In Russ.)].
49. Tutor A.S., Penela P., Mayor F. Anti- β 1-adrenergic receptor autoantibodies are potent stimulators of the ERK1/2 pathway in cardiac cells // *Cardiovasc. Res*. 2007. Vol. 76, № 1. P. 51-60.
50. Jahns R., Boivin V., Lohse M.J. Beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmunity as a cause of dilated cardiomyopathy in rats // *Int. J. Cardiol*. 2006. Vol. 112, № 1. P. 7-14.
51. Jane-wit D., Altuntas C.Z., Johnson J.M., et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis. // *Circulation*. 2007. Vol. 116, № 4. P. 399-410.
52. Staudt A., Eichler P., Trimpert C., et al. Fc γ Receptors IIa on Cardiomyocytes and Their Potential Functional Relevance in Dilated Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. Vol. 49, № 16. P. 1684-1692.
53. Wang L., Li Y., Ning N., et al. Decreased autophagy induced by β 1-adrenoceptor autoantibodies contributes to cardiomyocyte apoptosis // *Cell Death Dis*. 2018. Vol. 9, № 3.
54. Oka T., Hikoso S., Yamaguchi O., et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure // *Nature*. 2012. Vol. 485, № 7397. P. 251-255.
55. Du Y., Li X., Yu H., et al. Activation of T Lymphocytes as a Novel Mechanism in Beta1-Adrenergic Receptor Autoantibody-Induced Cardiac Remodeling // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2019. Vol. 33, № 2. P. 149-161.
56. Du Y., Zhang S., Hao W., et al. Pro-remodeling effect of autoantibody against β 1 -adrenoceptor on cardiomyocytes involves T cells dysfunction under the pathological condition of heart failure // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2019. Vol. 510, № 1. P. 163-170.
57. Becker N.P., Müller J., Göttel P., et al. Cardiomyopathy - An approach to the autoimmune background // *Autoimmunity Reviews*. 2017. Vol. 16, № 3. P. 269-286.
58. Kostukevich M. The association of autoantibodies to β 1-adrenoreceptor with ventricular cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease, dilated cardiomyopathy and without an organic disease of the cardiovascular system. Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, 2018. 141 p.
59. Joshi-Barr S., Haberland A., Bartel S., et al. High throughput bioassay for beta1-adrenoceptor autoantibody

- detection // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 219. P. 98-104.
60. Becker N., Goettel P., Mueller J., et al. Functional autoantibody diseases: Basics and treatment related to cardiomyopathies // *Front. Biosci.* 2019. Vol. 24. P. 48-95.
61. The Persistence of Autoantibody Neutralisation by BC 007 in Patients With Chronic HFrEF and Autoantibodies Against the Beta1-Adrenergic Receptor - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04192214> (accessed: 29.12.2019).
62. Baba A., Yoshikawa T., Ogawa S. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: Possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40, № 6. P. 1153-1159.
63. Baba A., Yoshikawa T., Iwata M., et al. Antigen-specific effects of autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase pump in immunized cardiomyopathic rabbits // *Int. J. Cardiol.* 2006. Vol. 112, № 1. P. 15-20.
64. Montenero A.S. Inflammation and Infection: Underestimated Causes of Atrial Fibrillation? // *Cardiac Arrhythmias 2005*. Springer-Verlag, 2006. P. 61-66.
65. Bergman M.P., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Appelmelk B.J., et al. The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity // *International Reviews of Immunology*. 2005. Vol. 24, № 1-2. P. 63-91.
66. Roemheld L. The Treatment of the Gastrocardiac Syndrome (Gastric Cardiopathy). 1931; 182: 13-18. // *Am. J. Med. Sci.* 1931. Vol. 182. P. 13-18.
67. Eeskandarian R., Ghorbani R., Shiyasi M., et al. Prognostic role of *Helicobacter pylori* infection in acute coronary syndrome: A prospective cohort study // *Cardiovasc. J. Afr.* 2012. Vol. 23, № 3. P. 131-135.
68. Hua F., Wu Z., Yan X., et al. DR region of Na⁺-K⁺-ATPase is a new target to protect heart against oxidative injury // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, № 1.
69. Zheng J., Koh X., Hua F., et al. Cardioprotection induced by Na⁺/K⁺-ATPase activation involves extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway // *Cardiovasc. Res.* 2011. Vol. 89, № 1. P. 51-59.
70. Xiong S., Sun H.J., Cao L., et al. Stimulation of Na⁺/K⁺-ATPase with an Antibody against Its 4th Extracellular Region Attenuates Angiotensin II-Induced H9c2 Cardiomyocyte Hypertrophy via an AMPK/SIRT3/PPAR γ Signaling Pathway // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol. 2019.
71. Lazzerini P.E., Yue Y., Srivastava U., et al. Arrhythmogenicity of Anti-Ro/SSA antibodies in patients with torsades de pointes // *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2016. Vol. 9, № 4. P. 1-10.
72. Lazzerini P.E., Capecchi P.L., El-Sherif N., et al. Emerging Arrhythmic Risk of Autoimmune and Inflammatory Cardiac Channelopathies // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7, № 22.
73. Boutjdir M., Lazzerini P., Capecchi P., et al. Pathogenesis of Autoimmune-Associated Long QT Syndrome // *Cardiac Repolarization* / ed. El-Sherif N. Cham: Springer International Publishing, 2020. P. 217-226.
74. Yue Y., Castrichini M., Srivastava U., et al. Pathogenesis of the novel autoimmune-associated long-QT syndrome // *Circulation*. 2015. Vol. 132, № 4. P. 230-240.
75. Ehrlich P., Morgenroth J. Über Haemolisine // *V Mittheilung Berl. Klin. Wochensh.* 1900. Vol. 37. P. 453-458.
76. Зайчик А. М., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: медицина. 2013. № 2. С. 3-16. [Zaichik A.M., Poletaev A.B., Churilov L.P. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine // *Vestn. Saint-petersbg. Univ. Ser. 11. Med.* 2013. № 2. P. 3-16 (In Russ.)].
77. Чурилов Л.П., Каспина А.И. Иммунобуллезные дерматозы. В кн.: Л.П. Чурилов (Ред.) Механизмы развития стоматологических заболеваний. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2006. С. 204-216. [Churilov L.P., Kaspina A. Immunobullous dermatoses // *Mechanisms of Development of Stomatological Diseases. Clinical Pathophysiology for Stomatologists.* / ed. Churilov L.P. Saint Petersburg: ELBI SPb Publishers, 2006. P. 204-216 (In Russ.)].
78. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шубик Ю.В. Роль аутоантител в развитии внезапной сердечной смерти и заболеваний, предрасполагающих к ней. В кн.: И.В. Рудченко (Ред.) Биотехнические системы и технологии. Сборник статей конференции. Анапа, 18-19 сентября 2019 г. Анапа: Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА». 2019. С. 31-38. [Ryabkova V., Churilov L.P., Shubik Y. Role of autoantibodies in the development of sudden cardiac death and diseases predisposing to it // *Biotechnical systems and technologies. Collection of conference articles.* / ed. Rudchenko I. Anapa: Publishing House of the Federal State Autonomous Institution Military-Innovative Technopolis "ERA", 2019. P. 31-38 (In Russ.)].