

Ингибитор фактора миграции макрофагов при остром инфаркте миокарда

Ингибитор фактора миграции макрофагов (МИФ) — плеiotропный провоспалительный цитокин, участвующий в развитии многих острых и хронических воспалительных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Выявлена тесная связь между МИФ и острым инфарктом миокарда (ОИМ). В то же время неизвестно, до какой степени ранние циркулирующие уровни МИФ коррелируют с началом и степенью инфаркта миокарда. В обзоре представлен анализ данных последних клинических и экспериментальных исследований о роли МИФ в патогенетических механизмах ОИМ.

Ключевые слова:

ингибитор фактора миграции макрофагов, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания.

Одним из перспективных научных направлений в кардиологии является изучение ингибитора фактора миграции макрофагов (МИФ), который представляет собой плеiotропный провоспалительный цитокин. Он обладает рядом уникальных биологических действий, в том числе отвечает за метаболическое регулирование и модуляцию воспалительных реакций, являясь медиатором многих острых и хронических воспалительных заболеваний. МИФ играет важную роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются лидирующей причиной инвалидизации и смертности во всем мире [12, 33]. Предыдущие исследования показали тесную связь между МИФ и ОИМ [3, 4, 9, 32]. Долгосрочная смертность и заболеваемость после острого инфаркта миокарда (ОИМ) во многом определяются размером инфаркта и степенью дисфункции левого желудочка. Улучшение ранней диагностики ОИМ является одной из основных задач современной кардиологии. Ведутся дискуссии о том, до какой степени ранние циркулирующие уровни МИФ коррелируют с началом и степенью некроза миокарда. Данный цитокин был идентифицирован как мощный кардиопротективный фактор, поэтому является терапевтической мишенью.

Структура и рецепторы МИФ, биологические действия

МИФ выявлен в 1966 г. как один из первых провоспалительных цитокинов, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами [5]. В дальнейшем удалось определить, что МИФ может экспрессироваться макрофагами, моноцитами, тучными, дендритными, эндотелиальными и мезенхимальными клетками, включая кардиомиоциты. Он содержится в предварительно сформированных внутриклеточных пулах и быстро высвобождается в ответ на различные клеточные стрессоры, такие как гипоксия или инфекционный фактор [8, 27]. Это отличает МИФ от большинства провоспалительных цитокинов, которые индуцируются и синтезируются *de novo*. Крупнейшим резервуаром МИФ являются эритроциты [7]. Концентрацию МИФ определяли с помощью



**Н.П. Копица,
Т.Е. Стороженко**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Копица Микола Павлович

д. мед. н., зав. відділу профілактики і лікування невідкладних станів

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (095) 314-44-04
E-mail: n_kopitsa@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
30 серпня 2018 р.

иммуноферментного анализа (ELISA) из образцов свежевыделенной плазмы, тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов у здоровых людей. Анализ показал, что содержание данного цитокина в эритроцитах составляет 25 мкг на миллилитр цельной крови, более 99 % от общего МИФ.

Ген МИФ человека расположен на хромосоме 22q11.2 и имеет длину приблизительно 800 нуклеотидов. Он обладает уникальной молекулярной структурой, состоит из трех экзонов и двух интронов и кодирует белок из 115 аминокислот (12,5 кДа). Результаты, представленные в исследованиях G. Grieb и соавт. (2014), Georgios Pantouris и соавт. (2018) [10, 13], показывают, что МИФ имеет прямую хемокиноподобную функцию, благодаря чему происходит мобилизация и аккумуляция фагоцитирующих клеток в очаге воспаления. На молекулярном уровне эти действия основаны на нековалентном взаимодействии с рецепторами CD74, CD44, CXCR2, CXCR4 [18, 20]. МИФ влияет на выживаемость клеток, клеточный цикл, пролиферацию и дифференциацию путем активизации путей PI3K/Akt/mTOR и 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМФК) через комплекс CD74/CD44 [2].

Роль МИФ в атерогенезе

В последнее десятилетие была продемонстрирована роль МИФ в развитии атеросклероза — хронического воспалительного заболевания артериальной стенки. При атеросклерозе экспрессия МИФ эндотелиальными и гладкомышечными клетками, моноцитами и Т-клетками положительно коррелирует с прогрессированием данного заболевания [6, 26]. Участие МИФ в атерогенезе также подтверждено в экспериментах, проводимых на мышах, где сниженное содержание МИФ привело к уменьшению осаждения липидов и размера атеросклеротического поражения [23]. Выявлена связь МИФ с дестабилизацией атеросклеротических бляшек [14, 21]. У больных с высокими цифрами АД и гиперлипидемией, которые ранее не обследовались и не лечились, плазменный МИФ коррелировал с эндотелиальной дисфункцией [34]. Отмечалась отрицательная взаимосвязь между уровнями оксид азота (NO) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в сыворотке крови с концентрацией МИФ в плазме. У пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ), определялись высокие уровни МИФ, которые зависели от степени выраженности коронарного атеросклероза [11]. МИФ способен повышать антиоксидантную способность у пациентов во время АКШ [28, 29].

Факторы, влияющие на циркулирующие уровни МИФ

Отмечается широкая вариабельность МИФ [15] как у больных пациентов, так и в контрольных группах. Концентрация данного хемокина у здоровых людей колеблется в диапазоне от 0,56 до 95,6 нг/мл, что соответствует разнице в 170 раз. Такие факторы, как несвоевременная обработка образцов крови, лечение антикоагулянтами, использование сыворотки вместо плазмы, могут привести к более высоким уровням цитокина. Применение разных методов анализа и наборов ELISA также может стать причиной расхождения показателей.

Исследования, проведенные в начале 2000-х годов, выявили повышение уровня МИФ в течение 6 ч после появления первых симптомов у небольшого числа пациентов с ОИМ [1]. В дальнейшем обнаружено максимальную концентрацию плазменного МИФ в 1 сут после ИМ, которая сохранялась в течение 2 нед и вернулась к исходному состоянию через 21 день [30]. Данное наблюдение впервые показало двухфазный ответ МИФ при ишемии миокарда.

Участие МИФ в патогенетических механизмах ОИМ

М. Takahashi и соавт. (2002), Yu Cheuk-Man и соавт. (2003) впервые продемонстрировали, что МИФ участвует в патогенетических механизмах ОИМ. В здоровом сердце отмечалась слабая экспрессия МИФ миоцитами. При ОИМ в течение нескольких часов повышался МИФ мРНК в миоцитах, предшествуя инфильтрации макрофагов в инфарктной зоне в 1-й день. Увеличение уровня МИФ в сыворотке крови после ОИМ за счет высвобождения из цитоплазматического белка миоцитов говорит о том, что данный цитокин может быстро выделяться из поврежденных клеток. Ранняя и быстрая регуляция и секреция МИФ миоцитами в инфарктной зоне с последующим активным воспалительным ответом, включая обильное накопление и активацию макрофагов, показала, что МИФ участвует в повреждении миокарда за счет увеличения воспаления. С другой стороны, уровни цитоплазматического белка МИФ и мРНК в непораженной области миокарда сохранялись повышенными в начале ОИМ. Можно предположить, что МИФ околоинфарктной зоны дополнительно усиливает воспалительный ответ в зоне инфаркта, увеличивая степень повреждения миоцитов.

В исследованиях D.A. White и соавт. (2013) также выявлено, что ОИМ приводит к быстрому высвобождению МИФ из миокарда в кровоток, в дальнейшем МИФ способствует воспалитель-

ной инфильтрации миокарда. Раннее увеличение циркулирующего МИФ после ОИМ происходит от ишемизированного миокарда. Об этом свидетельствует повышение уровня МИФ в плазме в течение 3 ч после ИМ, а также соответствующее значительное снижение его содержания в зоне инфаркта. После высвобождения МИФ стимулирует продукцию воспалительных медиаторов. Подобный механизм может способствовать развитию хронического воспаления. Лейкоцитарный МИФ усиливает воспалительные реакции после ОИМ, тогда как сердечный МИФ влияет на ранний, но не конечный процесс заживления [4].

АМФК регулирует пути генерирования и потребления энергии, защищает сердце от ишемического повреждения и апоптоза. МИФ высвобождается в ишемизированном сердце, где он стимулирует активацию АМФК через CD74, способствует поглощению глюкозы и защищает сердце при повреждении. Таким образом, МИФ модулирует активацию кардиозащитного пути АМФК во время ишемии, функционально связывая воспаление и обмен веществ в сердце [16, 19, 31]. Реперфузионное повреждение частично опосредуется активацией с-Jun N-концевой киназы (JNK). Эндогенный МИФ ингибирует активацию JNK во время реперфузии и защищает сердце от травм [25]. Первые доказательства *in vivo* в поддержку кардиозащитной роли МИФ в постишемизированном сердце путем снижения окислительного стресса представлены К. Koga и соавт. (2013), J. Pohl и соавт. (2016) [17, 24].

Таким образом, МИФ быстро высвобождается из миокарда, подвергшегося короткому периоду ишемии, и усиливает поглощение глюкозы посредством активации АМФК, ингибирует JNK и ослабляет окислительный стресс, уменьшая размер инфаркта и сохраняя сердечную функцию.

Перспективы использования МИФ в диагностике и прогнозировании течения ОИМ

Появляются новые данные о том, что МИФ играет ключевую роль в развитии ОИМ. Ранняя реперфузия миокарда способствует улучшению прогноза заболевания. Диагностика и своевременное лечение острого коронарного синдрома (ОКС) возможны благодаря использованию плазменных биомаркеров, таких как креатинфосфокиназа (СК), СК-МВ, миоглобин, тропонины (TnI, TnT). Наиболее чувствительным для ОИМ на сегодня остается сердечный Tn. Однако основным недостатком данных биомаркеров является то, что их уровень в плазме повышается в среднем только через 6–12 ч после начала ангинозной боли у пациентов с ОКС. В последние

годы были разработаны высокочувствительные тропонины (hsTn), которые обеспечивают повышенную чувствительность и более раннюю диагностику, но за счет снижения специфичности. Кроме того, Tn и другие биомаркеры высвобождаются некротическим миокардом, поэтому они не могут быть использованы для определения ишемии миокарда в ранние сроки. Выявление специфических маркеров ишемии миокарда в ранней стадии остается актуальной задачей. Имеются данные о том, что МИФ может быть использован как предиктор развития ОИМ (рис. 1).

Австралийские и китайские ученые установили, что концентрация МИФ в плазме повышается у значительной части пациентов с ОИМ, его уровни предсказывают окончательный размер инфаркта и степень ремоделирования сердца [9, 32]. Концентрация МИФ в плазме увеличивалась в 2,5 раза у мышей ($n = 19$) в течение 15 и 60 мин после окклюзии коронарной артерии (ОКА) по сравнению с контрольной группой ($n = 6$; $p < 0,05$). Тогда как содержание МИФ в миокарде с ишемией уменьшалось на 50 %. Таким образом, экспрессия МИФ в кровотоке происходит из зоны ишемии миокарда. Уровни TnI в плазме повысились незначительно через 15 мин и заметно через 60 мин после ИМ (рис. 2).

Уровни данного цитокина в плазме положительно коррелировали с размером ишемии и ИМ ($n = 19$). TnI в плазме не отражал размер ишемии и ИМ (рис. 3).

Группа пациентов в Пекине включала 332 больных с ОИМ, которым осуществлялся забор крови в течение 6 ч после появления ангинозной боли, но до начала реперфузии миокарда, 38 здоровых добровольцев и 26 пациентов со стабильной стенокардией. Когорта пациентов в Мельбурне состояла из 42 больных с ОИМ, у которых первичный забор крови выполнен до реперфузии миокарда, затем каждые 6 ч в течение 48 ч, 9 пациентов со стабильной стенокардией, контрольная группа включала 50 человек.

Уровни МИФ в плазме, определенные в среднем на 216-й минуте (когорта Пекина) и 211-й минуте (когорта Мельбурна) от момента появления симптомов, были увеличены у 68–71 % пациентов с ОИМ и выше остальных сердечных биомаркеров (19–50 %), за исключением hsTnI (75 %).

У пациентов с ОИМ уровни МИФ коррелировали положительно с размерами ишемии и инфаркта, камеры левого желудочка (ЛЖ), отрицательно с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которые измерялись на 3-й день и через 3 мес. Остальные сердечные биомаркеры не отражали степень ремоделирования сердца и окончательный объем поражения миокарда (рис. 4).

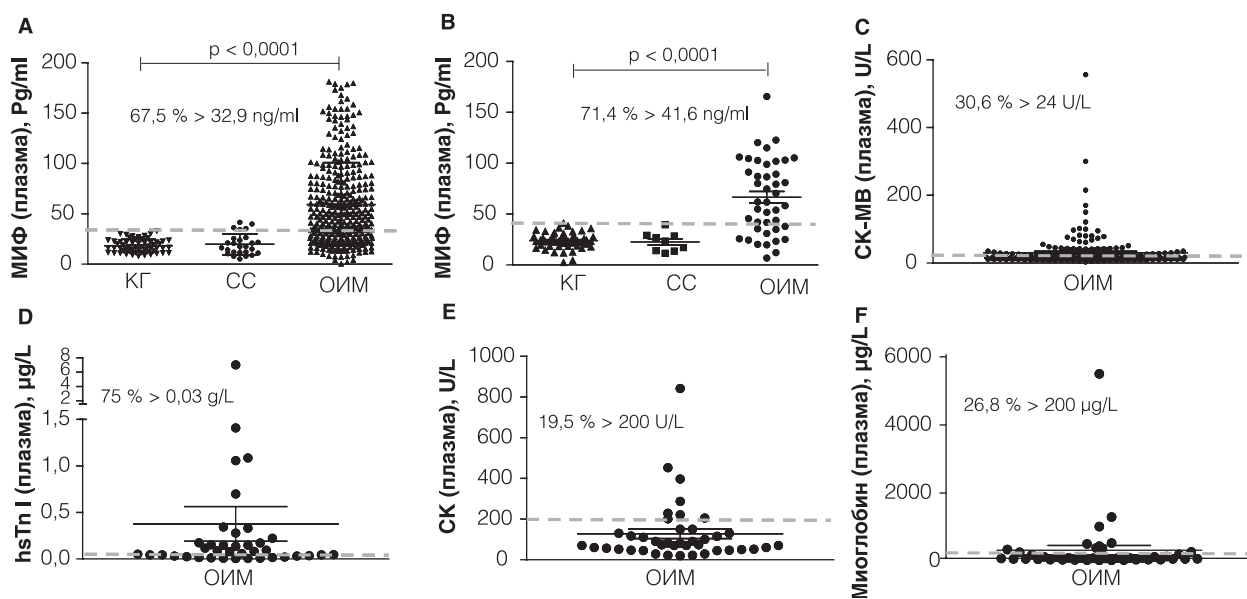


Рис. 1. Распределение плазменного МИФ и других биомаркеров у пациентов с ОИМ

А, С — группа в Пекине; В, D, E, F — группа в Мельбурне; КГ — контрольная группа; СС — стабильная стенокардия; ОИМ — острый инфаркт миокарда (адаптировано по William Chan и соавт., 2013).

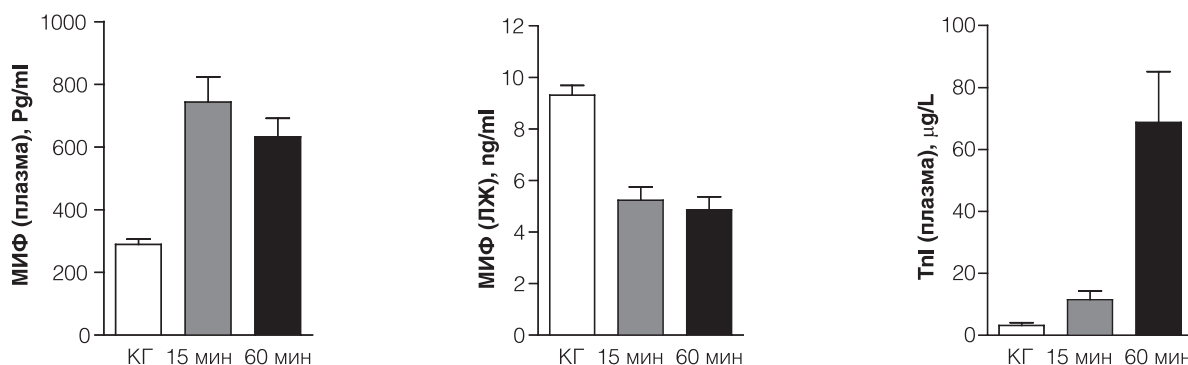


Рис. 2. Изменение уровней МИФ и TnI в плазме и миокарде на 15-й и 60-й минутах после ОКА

КГ — контрольная группа (адаптировано по William Chan и соавт., 2013).

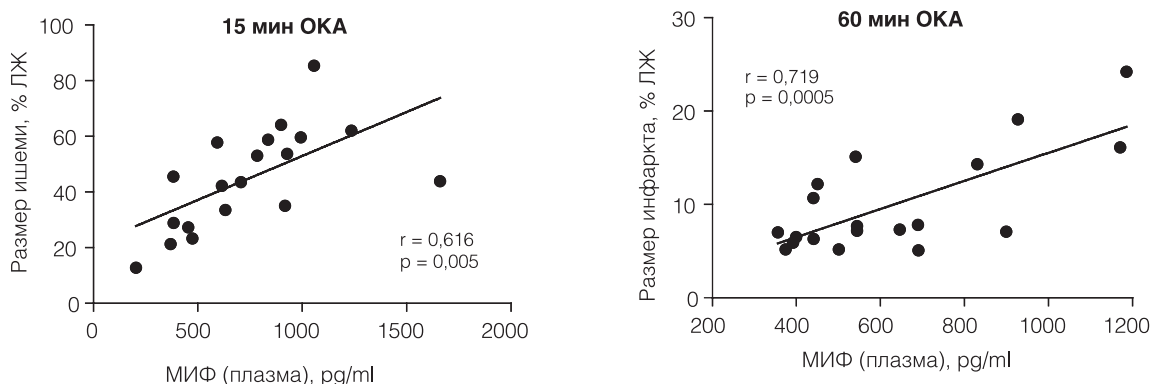


Рис. 3. Корреляция уровней МИФ в плазме с размером ишемии и ИМ на 15-й и 60-й минутах после ОКА (адаптировано по William Chan и соавт., 2013)

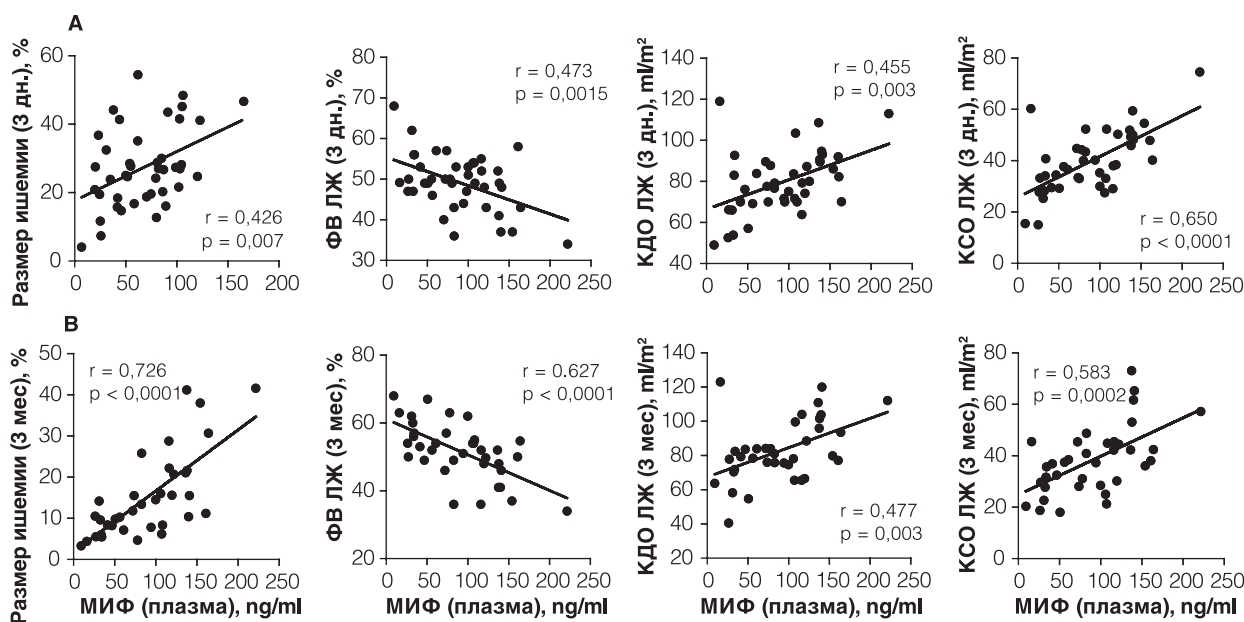


Рис. 4. Корреляция уровней МИФ в плазме с размерами ишемии и инфаркта (магнитно-резонансная томография сердца), конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ), фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), на 3-й день (3 дн.) и через 3 мес после ОИМ.

Данные из когорты Мельбурна (адаптировано по William Chan и соавт., 2013).

Применение плазменных биомаркеров — золотой стандарт в диагностике ОКС. Долгосрочная смертность и заболеваемость после ИМ во многом определяются размером инфаркта и степенью дисфункции ЛЖ. С учетом полученных данных необходимо рассмотреть следующие ключевые вопросы в будущих исследованиях. Во-первых, требуются дополнительные исследования для изучения уровней МИФ при диагностике и оцен-

ке ОИМ, а также прогнозов у данных пациентов. Результаты этих исследований могут определить МИФ как новый сердечный биомаркер. Во-вторых, следует изучить вопрос о том, могут ли уровни плазменного МИФ после ИМ отражать степень локального воспаления. В-третьих, необходимы клинические исследования для подтверждения потенциального терапевтического использования МИФ как кардиопротектора.

Конфликта интересов нет. Участие авторов: концепция и дизайн, редактирование статьи — Н.П. Копица; сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи — Т.Е. Стороженко.

Список литературы

- Cheuk-Man Yu, Kevin Wing-Hon Lai, Yong-Xiong Chen. Expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Acute Ischemic Myocardial Injury. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*.— 2003.— Vol. 51 (5).— P. 625—631. doi:10.1177/002215540305100508.
- Cui J., Zhang F., Wang Y. et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes cardiac stem cell proliferation and endothelial differentiation through the activation of the PI3K / Akt / mTOR and AMPK pathways. *Int. J. Molecular Med*.— 2016.— Vol. 37 (5).— P. 1299—1309. doi: 10.3892/ijmm.2016.2542.
- David A. White, Fang L., Chan W. et al. Pro-Inflammatory Action of MIF in Acute Myocardial Infarction via Activation of Peripheral Blood Mononuclear Cells. *PLoS ONE* — 2013.— Vol. 8 (10). doi: 10.1371/journal.pone.0076206.
- David A. White, Yidan Sum, Peter Kanellakis et al. Differential roles of cardiac and leukocyte derived macrophage migration inhibitory factor in inflammatory responses and cardiac remodeling post myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*.— 2014.— Vol. 69.— P. 32—42. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.015.
- David J.R. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1966.— Vol. 56 (1).— P. 72—77.
- Di Serafino L., Bartunek J., Heyndrickx G. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries. *Int. J. Cardiol*.— 2018.— Vol. 262.— P. 14—19. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.094.
- Elisabeth Karsten, Cameron J. Hill, Benjamin R. Herbert. Red blood cells: The primary reservoir of macrophage migration inhibitory factor in whole blood. *Cytokine*.— 2018.— Vol. 102.— P. 34—40. doi: 10.1016/j.cyt.2017.12.005.
- Fenling Fan, Anthony Michael Dart. GW26-e1326 Exercise induced myocardial but not peripheral muscle ischemia is associated with rise in plasma macrophage migration inhibitory factor (MIF). *J. Am. Coll. Cardiol*.— 2015.— Vol. 66 (16).— P. 131—132. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.507.
- Fenling Fan, Lu Fang, Xiao-Lei Moore et al. Plasma macrophage migration inhibitor factor is elevated in response to myocardial ischemia. *J. Am. Heart Association*.— 2016.— Vol. 5 (7). doi: 10.1161/JAHA.115.003128.
- Georgios Pantouris, Junming Ho, Dilip Shah et al. Nanosecond Dynamics Regulate the MIF Induced Activity of CD74. *Angewandte Chemie*.— 2018.— Vol. 57 (24).— P. 7116—7119. doi: 10.1002/anie.201803191.
- Gong Z., Xing S., Zheng F., Xing Q. Increased expression of macrophage migration inhibitory factor in aorta of patients with coronary atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Surg*.— 2015.— Vol. 56 (4).— P. 631—637.
- Gregory A. Roth, Catherine Johnson, Amanuel Abajobir, Foad Abd-Allah. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll.*

- Cardiol.— 2017.— Vol. 70 (1).— P. 1—25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
13. Grieb G., Kim B.-S., Simons D., Bernhagen J., Pallua N. MIF and CD74-Suitability as clinical biomarkers. Mini-reviews in medicinal chemistry.— 2014.— Vol. 14 (14).— P. 1125—1131. doi: 10.2174/1389557515666150203143317.
 14. Hao Y., Yi S.L., Zhong J.Q. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with angiographically complex coronary lesions in patients with coronary artery disease. Genet Test Mol Biomarkers.— 2015.— Vol. 19 (10).— P. 556—560. doi: 10.1089/gtmb.2015.0113.
 15. Julia Sobierajski, Ulrike B. Hendgen-Cotta, Peter Luedike et al. Assessment of macrophage migration inhibitory factor in humans: protocol for accurate and reproducible levels. Free Radical Biology and Medicine — 2013.— Vol. 63.— P. 236—242. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.018.
 16. Kambara T., Shibata R., Ohashi K. et al. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 Protects against Acute Myocardial Injury through an Adiponectin Receptor I-AMPK-Dependent Mechanism. Mol. Cell. Biol.— 2015.— Vol. 35 (12).— P. 2173—2185. doi: 10.1128/MCB.01518-14.
 17. Koga K., Kenessey A., Ojamaa K. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes pressure overload-induced cardiac hypertrophy. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2013.— Vol. 304 (2).— P. 282—293. doi: 10.1152/ajpheart.00595.2012.
 18. Liehn E.A., Kanzler I., Korschalla S. et al. Compartmentalized protective and detrimental effects of endogenous macrophage migration-inhibitory factor mediated by CXCR2 in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2013 — Vol. 33 (9).— P. 2180—2186. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301633.
 19. Lu-yuan Tao, Ming-yuan Huang, Saroj-Thapa et al. Effects of macrophage migration inhibitory factor on cardiac reperfusion injury in mice with depression induced by constant-darkness. Journal of Affective Disorders.— 2018.— Vol. 229.— P. 403—409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.039>.
 20. Meza-Romero R., Benedek G., Leng L., Bucala R., Vandenbark AA. Predicted structure of MIF/CD74 and RTL1000/CD74 complexes. Metab. Brain. Dis.— 2016.— Vol. 31 (2).— P. 249—255. doi: 10.1007/s11011-016-9798-x.
 21. Muller Il., Muller KA., Karathanos A. et al. Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremelin-1 in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis.— 2014.— Vol. 237 (2).— P. 426—432. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.010.
 22. Nalin H. Dayawansa, Xiao-Ming Gao, David A. White et al. Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings. Clin. Sci.— 2014.— Vol. 127 (3).— P. 149—161. doi: 10.1042/CS20130828.
 23. Pan JH., Sukhova GK., Yang JT. et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency impairs atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. Circulation.— 2004.— Vol. 109 (25).— P. 3149—3153. doi: 10.1161/01.CIR.0000134704.84454.D2.
 24. Pohl J., Hendgen-Cotta UB., Rammos C. et al. Targeted intracellular accumulation of macrophage migration inhibitory factor in the reperfused heart mediates cardioprotection. Thromb. Haemost.— 2016.— Vol. 115 (1).— P. 200—212. doi: 10.1160/TH15-05-0436.
 25. Qi D., Hu X., Wu X. et al. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion. J Clin Invest.— 2009.— Vol. 119 (12).— P. 3807—3816. doi: 10.1172/JCI39738.
 26. Seppo Ylä-Herttua, Jacob Fog Bentzon, Mat Daemen, Erling Falk et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. European Heart Journal.— 2013.— Vol. 34 (42).— P. 3251—3258. doi: 10.1093/eurheartj/ehs301.
 27. Simons D., Grieb G., Hristov M. et al. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. J. Cell. Mol. Med.— 2011.— Vol. 15 (3).— P. 668—678. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01041.x.
 28. Stoppe C., Rex S., Goetzenich A. et al. Interaction of MIF Family Proteins in Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Their Influence on Clinical Outcome of Cardiac Surgery Patients. Antioxid. Redox Signal.— 2015.— Vol. 23 (11).— P. 865—879. doi: 10.1089/ars.2014.6243.
 29. Stoppe C., Werker T., Rossaint R., Dollo F. et al. What is the significance of perioperative release of macrophage migration inhibitory factor in cardiac surgery?. Antioxid. Redox Signal.— 2013.— Vol. 19 (3).— P. 231—239. doi: 10.1089/ars.2012.5015.
 30. Takahashi M., Nishihira J., Katsuki T. et al. Elevation of plasma levels of macrophage migration inhibitory factor in patients with acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol.— 2002.— Vol. 89 (2).— P. 248—249. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02251-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02251-2).
 31. Wang J., Tong C., Yan X. et al. Limiting cardiac ischemic injury by pharmacological augmentation of macrophage migration inhibitory factor-AMP-activated protein kinase signal transduction. Circulation.— 2013.— Vol. 128 (3) — P. 225—236. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000862.
 32. William Chan, David A. White et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor for the Early Prediction of Infarct Size. J. Am. Heart Association.— 2013.— Vol. 2 (5). doi: 10.1161/JAHA.113.000226.
 33. WHO. The top 10 causes of death. Fact sheet. 12 January 2017. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
 34. Zhou B., Ren C., Zu L. et al. Elevated plasma migration inhibitory factor in hypertension-hyperlipidemia patients correlates with impaired endothelial function. Medicine (United States).— 2016.— Vol. 95 (43). doi: 10.1097/MD.0000000000005207.

М.П. Копиця, Т.Є. Стороженко

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Інгібітор фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда

Інгібітор фактора міграції макрофагів (МІФ) — плейотронний прозапальний цитокін, який бере участь у розвитку багатьох гострих та хронічних запальних захворювань, в тому числі серцево-судинних. Виявлено тісний зв'язок між МІФ і гострим інфарктом міокарда (ГІМ). Водночас невідомо, якою мірою ранні циркулюючі рівні МІФ корелюють з початком і ступенем інфаркту міокарда. В огляді представлено аналіз даних останніх клінічних та експериментальних досліджень щодо ролі МІФ у патогенетичних механізмах ГІМ.

Ключові слова: інгібітор фактора міграції макрофагів, гострий інфаркт міокарда, серцево-судинні захворювання.

М.Р. Kopytsya, T.Y. Storozhenko

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Macrophage migration inhibitory factor and acute myocardial infarction

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a pleiotropic proinflammatory cytokine involved in the development of many acute and chronic inflammatory diseases, including cardiovascular diseases. A link between MIF and acute myocardial infarction (AMI) has been established. At the same time, it is still unknown how early circulating levels of MIF correlate with the onset and size of myocardial infarction. The review provides an analysis of data from recent clinical and experimental researches on the significance of MIF in the pathogenesis of AMI.

Key words: macrophage migration inhibitory factor, acute myocardial infarction, cardiovascular diseases.