

Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью

Печерина Т. Б., Кутихин А. Г.

В настоящее время развитие хронической сердечной недостаточности рассматривается с позиции патологического структурного ремоделирования миокарда и фиброза. Несмотря на существование в клинической практике молекулярно-генетических маркеров, лишь небольшое число из них используется для оценки процессов ремоделирования и прогнозирования потенциальных осложнений, ассоциированных с сердечной недостаточностью. Кроме того, до сих пор не определена связь между многими биомаркерами с инструментальным и гистологическим подтверждением фиброза миокарда. Позиция изучения фиброза миокарда остается достаточно дискуссионной и противоречивой, что актуализирует дальнейшее изучение этого направления. Открытие патогенетических и диагностических маркеров, объективно отражающих развитие фиброза миокарда, могло бы способствовать разработке таргетной терапии для лечения данной патологии. Особый интерес представляет собой поиск возможных маркеров патогенеза, имеющих диагностическое и терапевтическое значение, поскольку это имеет непосредственную ценность для клинической практики.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фиброз миокарда, биомаркеры, генетическое регулирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 18-415-420004 "Молекулярно-генетические маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда".

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Печерина Т. Б.* — к. м. н., доцент, с. н. с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4771-484X, Кутихин А. Г. — к. м. н., зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tb.pechorina@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксные металлопротеиназы, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМП — тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс.

Рукопись получена 28.05.2020

Рецензия получена 29.06.2020

Принята к публикации 14.07.2020



Для цитирования: Печерина Т. Б., Кутихин А. Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933

Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure

Pecherina T. B., Kutikhin A. G.

Currently, the development of chronic heart failure (CHF) is considered from the perspective of pathological structural remodeling of myocardium and fibrosis. Despite the widespread use of molecular genetic markers in clinical practice, only a small number of them are used to evaluate remodeling processes, as well as to predict potential complications associated with heart failure (HF). In addition, the relationship between many biomarkers with instrumental and histological confirmation of myocardial fibrosis has not yet been determined. Myocardial fibrosis remains quite debatable and controversial subject, which actualizes the further study of this direction. The discovery of pathogenetic and diagnostic markers of myocardial fibrosis could contribute to the development of targeted therapy. Of particular interest is the search for possible pathogenetic markers, since this is relevant for clinical practice.

Key words: heart failure, myocardial fibrosis, biomarkers, genetic regulation.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research and the Kemerovo Region within the project

№ 18-415-420004 "Molecular genetic markers of fibrosis in postinfarct myocardial remodeling".

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Pecherina T. B.* ORCID: 0000-0002-4771-484X, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Corresponding author:
tb.pechorina@gmail.com

Received: 28.05.2020 **Revision Received:** 29.06.2020 **Accepted:** 14.07.2020

For citation: Pecherina T. B., Kutikhin A. G. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3933. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3933

Эпидемиология и этиология фиброза миокарда

В течение последнего десятилетия отмечается тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], вместе с тем распростра-

ненность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ассоциированных с ней осложнений лишь повышается [2, 3]. В настоящее время ~26 млн человек во всем мире страдают от ХСН [4]. По другим, более

пессимистичным оценкам, от ХСН в той или иной форме страдают ~2% населения земного шара (порядка 150 млн человек), при этом у лиц старше 75 лет распространенность ХСН превышает 10% [5]. Помимо кардиомиоцит-ориентированного представления о сердечной недостаточности (СН), в настоящее время принято считать, что изменения в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) и коронарной микроциркуляции также играют важную роль в развитии патологического структурного ремоделирования миокарда и фиброза, которое патофизиологически определяет механизм развития ХСН. Фибротическое ремоделирование миокарда, которое характеризуется избыточным отложением белков ЭЦМ сердечными фибробластами, является основополагающим в развитии ХСН [6-9]. Повышение плотности и, соответственно, ригидности ЭЦМ снижает сократительную способность миокарда и, таким образом, ускоряет прогрессирование СН [10]. Наряду со снижением сократимости, фиброз миокарда также может нарушать электрическое сцепление кардиомиоцитов путем их разделения избыточными белками ЭЦМ. Кроме того, фиброз миокарда приводит к снижению плотности капилляров и недостаточности диффундирующего кислорода для покрытия метаболических нужд кардиомиоцитов, что может привести к их гипоксии и гибели. Важно отметить, что фиброз миокарда коррелирует не только с тяжестью ХСН, но и с риском развития нарушений ритма и проводимости, а также повышает вероятность внезапной сердечной смерти [11]. Помимо ишемической болезни сердца к фибротическому ремоделированию миокарда могут приводить также артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, врожденные и приобретенные пороки сердца и другие сопутствующие патологии [7, 12, 13]. Метаанализ 1605 клинических исследований (Clinicaltrials.gov), посвященных поиску маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением ишемической болезни сердца, продемонстрировал, что только лишь 12,5% из них посвящены изучению маркеров с позиции патологического ремоделирования и фиброза миокарда [7, 12, 13]. Стоит отметить, что, несмотря на широкое использование в клинической практике молекулярно-генетических маркеров, лишь небольшое число из них используются для оценки процессов ремоделирования, а также для прогнозирования потенциальных осложнений, ассоциированных с СН [11]. Кроме того, до сих пор не определена связь между многими биомаркерами с инструментальным и гистологическим подтверждением фиброза миокарда [11].

Патологическая анатомия и физиология фиброза миокарда

Кардиомиоциты, фибробласты и сосудистые клетки в миокарде связаны сложной матрицей, в основном состоящей из фибриллярного коллагена, который способствует сохранению структурной целост-

ности и пластичности миокарда. В поврежденном миокарде матрикс претерпевает структурные и субклеточные изменения, которые прогрессивно влияют на его сократительную способность. По сравнению с другими органами, сердце имеет ограниченную регенеративную способность после его повреждения. Процессы репарации миокарда при его ишемии включают в себя апоптоз поврежденных кардиомиоцитов с последующей заменой фиброзной рубцовой тканью, которая способствует сохранению функциональной целостности миокарда [6, 9].

Сердечные фибробласты, преимущественно эмбрионального эпикардиального и эндотелиального происхождения, являются основным типом клеток в миокарде, который отвечает за гомеостаз ЭЦМ [10, 11]. При повреждении эти клетки трансформируются в фенотип миофибробластов и способствуют развитию фиброза миокарда и как следствие расширению камер сердца, гипертрофии кардиомиоцитов и апоптозу, что, в конечном итоге, приводит к прогрессированию СН [10, 11]. В норме сердечные фибробласты поддерживают гомеостаз ЭЦМ, который обеспечивает структурную основу для кардиомиоцитов, распределяет механическую нагрузку по миокарду и проводит электрический потенциал [11, 12]. При активации фибробластов биохимическими агентами разрушенных кардиомиоцитов и дефицитом кислорода происходит повышение экспрессии различных провоспалительных цитокинов и профибротических факторов. Активация сердечных фибробластов сопровождается приобретением ими экспрессии α -гладкомышечного актина и других контрактильных маркеров для частичного замещения сократительной функции кардиомиоцитов, а также повышением количества синтезируемых и выделяемых ими структурных (коллагены I, III и V типа, фибронектин, ламинины) и ремоделирующих белков ЭЦМ (матриксные металлопротеиназы (ММП) и дезинтегрины-металлопротеиназы с тромбоспондиновыми участками (ADAMTS)) [6-9, 14, 15]. Активно идущий протеолиз структурных белков ЭЦМ постепенно приводит к формированию дезорганизованного ЭЦМ, постоянно подвергающегося хаотичному фибротическому ремоделированию [8, 9, 16]. Несмотря на то, что в дебюте развития ХСН эти процессы несут адаптивный характер, способствуя замещению сократительной способности и репарации структурной целостности сердца, в конечном итоге они приводят к развитию патологического ремоделирования и прогрессированию ХСН.

Фиброз миокарда можно разделить на две формы, а именно реактивный (интерстициальный) фиброз и замещающий фиброз, каждый из которых можно представить несколькими моделями развития СН [8]. Поперечное сужение аорты (в эксперименте на животных аналогично стенозу аорты) — это модель перегрузки давлением левого желудочка (ЛЖ). Дан-

ная модель первоначально характеризуется реактивным интерстициальным фиброзом — адаптивным ответом для сохранения структуры и функции сердца, а затем замещающим фиброзом в зонах некроза кардиомиоцитов [8]. На животных моделях острого ишемического повреждения, такого как инфаркт миокарда (ИМ), ишемия или реперфузионное повреждение, начальное повреждение характеризуется немедленным сильным воспалительным ответом и обширной гибелью кардиомиоцитов — замещающий фиброз восстанавливает эту область, лишенную жизнеспособных кардиомиоцитов, для предотвращения разрыва миокарда [8]. Фиброз миокарда также возникает в контексте перегрузки объема правого желудочка, которая может быть результатом развития хронического легочного сердца (на фоне хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы или тромбоэмболии легочной артерии), а также врожденных пороков сердечно-легочной системы, таких как тетрада Фалло или первичная легочная гипертензия. Механизмы развития фиброза при данных патологических состояниях различаются, что отражает различные варианты ответа фибробластов на повреждение [11]. Таким образом, в зависимости от фенотипа развития СН происходят также качественные изменения в составе коллагена. При СН обусловленной гипертонической болезнью или аортальным стенозом происходит аномальное увеличение волокон коллагена I типа, в то время как при ишемическом генезе СН наблюдается избыток коллагена III типа. Данный факт позволяет предположить, что нарушение регуляции коллагена также зависит от основного клинического фенотипа СН [14, 15].

Клеточная биология фиброза миокарда

Фибробласты реагируют на цитокины и нейрогормональные факторы, дифференцируясь в активированные фибробласты и миофибробласты, подобные гладкомышечным клеткам, которые имеют решающее значение в репарации поврежденного миокарда. Первичная реакция на повреждение миокарда (репаративное образование рубцов и ремоделирование) важна для ограничения зоны повреждения [8-11]. Однако эти процессы становятся неадаптивными при увеличении зоны ремоделирования и фиброза, в конечном итоге приводя к прогрессированию ХСН. Предполагается, что за развитие фиброза миокарда может быть в значительной степени ответственен сигнальный путь трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β), который включает в себя соответствующие рецепторы (TGFBR1, TGFBR2 и TGFBR3), адаптерные белки (TGF- β -активируемую киназу-1 и митоген-активируемые протеинкиназы) и транскрипционные факторы семейства SMAD (SMAD2, SMAD3 и SMAD4), способствующие повышению экспрессии генов *COL1A1* и *COL3A1* [17, 18] и, таким образом, усиливающие синтетическую активность фибробластов [19].

Синтетический профиль активированных фибробластов также включает в себя фактор роста соединительной ткани (ген *CTGF*) [20, 21], семейство факторов роста тромбоцитов (гены *PDGFA*, *PDGFB*, *PDGFC*, *PDGFD*) [22, 23] и фибронектин (ген *FNI*) [22, 23]. Помимо TGF- β , синтетическая активность активированных сердечных фибробластов регулируется вазоконстрикторами: адреналином, ангиотензином II и эндотелином через соответствующие рецепторы (β_2 -адренорецепторы (ген *ADRB*), рецепторы к ангиотензину II 1 типа (ген *AGTRI*) и рецепторы к эндотелину-1 A и B (гены *EDNRA* и *EDNRB*)) [24], которые структурно относятся к G-белок-связанным рецепторам [25] и посредством адаптерных белков активируют транскрипционные факторы миокардин-связанный транскрипционный фактор A (ген *MRTFA*) и фактор сывороточного ответа (ген *SRF*) [26]. Регуляция фибротической активности активированных фибробластов также осуществляется через ионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом (ген *TRPC*) путем транспорта внутрь данных клеток ионов кальция [26]. Секретируемые активированными фибробластами медиаторы воспаления — такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок (ген *CCL2*), фактор некроза опухоли- α (ген *TNF*), интерлейкин-1 β (ген *IL1B*) и интерлейкин-6 (ген *IL6*), также ауто- и паракринно стимулируют их пролиферацию и синтез белков ЭЦМ [27-29].

Ремоделирование депонируемого активированными фибробластами ЭЦМ осуществляется различными классами белков-регуляторов, включая лизилоксидазы, трансглутаминазы, гепараназу, катепсины, цистатины, серпины, ММП и их тканевые ингибиторы (ТИМП) [30, 31]. Особый интерес представляют ММП и ТИМП, анализ экспрессии и роль которых в ремоделировании ЭЦМ достаточно активно изучается в последние два десятилетия [32, 33]. Согласно современным представлениям, ММП классифицируются на коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), мембранные (ММП-14, -15, -16, -17, -24 и -25) и прочие (ММП-7 и ММП-12) [32, 33]. При этом наиболее изученными в отношении ремоделирования ЭЦМ в контексте патогенеза атеросклероза являются коллагеназы (ММП-1, -8 и -13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), металлоэластаза (ММП-12) и их тканевые ингибиторы ТИМП-1 и ТИМП-2, в то время как ММП остальных классов либо связаны с мембранами и не секретируются в ЭЦМ напрямую, либо не имеют существенной связи с фиброзом миокарда [32, 33].

Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование

Одной из основных областей исследования является попытка количественной оценки относительного вклада различных биологических маркеров

и линий миокардиальных клеток в популяцию миофибробластов. Такие исследования основаны на поиске молекулярных биомаркеров участвующих в разных звеньях фиброгенеза, которые могут быть использованы в качестве инструментов для диагностики прогрессирования заболевания, а также в качестве новых терапевтических мишеней [6, 7]. Однако их экспериментальная интерпретация трудна, потому как их активность может быть ассоциирована с популяцией разных клеток: фибробластов, активированных сердечных миофибробластов, эндотелиальных клеток, перитцитов и иммунных клеток — что еще более усложняет задачу поиска оптимальных маркеров для диагностики и оценки тяжести фиброза миокарда [8-11].

Генетическая основа формирования ХСН хорошо известна для многих семейных кардиомиопатий, наследование которых соответствует менделевскому. В то же время отсутствие ярко выраженной наследственной составляющей существенно усложняет идентификацию генов, ассоциированных с приобретенной ХСН. Коллаген I типа, основной компонент ЭЦМ, образует характерную структуру тройной спирали, состоящую из трех цепей, которые кодируются генами *COL1A1* и *COL1A2*. Экспрессия гена *COL1A1* положительно регулируется через сигнальный путь TGF- β как посредством активации транскрипционных факторов семейства SMAD, так и путем подавления экспрессии генов ДНК-метилтрансфераз *DNMT1* и *DNMT3A*, что как следствие приводит к деметилированию промотора гена *COL1A1* [34, 35]. В частности, через 7 дней после индуцированного ИМ у мышей значительно увеличивалась экспрессия гена *COL1A1* и коллагена I типа в пограничной зоне инфаркта в сравнении со здоровым миокардом группы контроля; аналогично в зоне повышенной экспрессии коллагенов была определена большая площадь рубцовой ткани [34, 35]. Через 11 дней после ИМ мыши с большей экспрессией гена *COL1A1* имели более низкое среднее артериальное давление и пиковое систолическое давление в ЛЖ; снижение систолической и диастолической функции желудочков. Кроме того, в этой же экспериментальной группе наблюдались более высокая 30-дневная смертность, больший объем ЛЖ и более тонкие стенки миокарда в зоне инфаркта [34].

Процесс фиброобразования представляет собой хроническое нарушение баланса между депонированием и деградацией ЭЦМ, главным образом осуществляемой ММП и в значительной степени контролируемой ТИМП [8, 9, 16]. На поздних стадиях образования фиброзного рубца прочность коллагена увеличивается в месте большей гемодинамической нагрузки и возможного повреждения. В этом случае подгруппа активированных миофибробластов приобретает новые фенотипические характеристики, включая экспрессию сократительного белка α -актина

гладких мышц (α SMA), и способствуют патологическому ремоделированию миокарда. Таким образом, в дебюте развития СН эти процессы несут адаптивный характер, однако в конечном итоге приводят к развитию патологического ремоделирования и прогрессированию СН. Важно, что после острого повреждения, такого как ИМ, активированные фибробласты не только увеличивают синтез белков ЭЦМ в месте повреждения, но также и в здоровой ткани, удаленной от непосредственной зоны инфаркта, что приводит к развитию так называемого реактивного фиброза [8, 9].

Транскрипция ММП в миокарде регулируется провоспалительными цитокинами TNF- α и IL-1 β , ингибитором пролиферации TGF- β , вазоконстрикторами ангиотензином II и эндотелином, а также активными формами кислорода. Эти разнообразные стимулы могут активировать различные сигнальные пути (TGF- β R-путь, IL-1R-путь, JAK/STAT, RAS/RAF/MEK/ERK), которые действуют через специфические транскрипционные факторы (Smad, NF- κ B, C/EBP, ETS, FOS, JUN), в зависимости от присоединения других коактиваторов или корепрессоров регулирующие или подавляющие экспрессию генов ММП [35]. Большинство ММП секретируются из клеток в качестве неактивных зимогенов и требуют последующего протеолитического расщепления (иногда другими ММП) для активации.

Коллагены I и III типа, составляющие 90% массы ЭЦМ миокарда, из всех ММП наиболее активно расщепляются ММП-1, что обуславливает интерес к данной молекуле в контексте фибротического ремоделирования [36, 37]. Основными источниками ММП-1 являются лейкоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки [38, 39]. В сыворотке крови пациентов, перенесших ИМ и подвергшихся реперфузионной терапии, ММП-1 увеличивается через 5 дней, достигая максимальной концентрации к 14 дню и снижаясь до нормы к 28 дню после ИМ [38, 39].

Расщепленные ММП-1 коллагеновые волокна в ЛЖ далее расщепляются ММП-2, -3 и -9. ММП-3 секретируется фибробластами и макрофагами миокарда. Помимо коллагена, ММП-3 расщепляет множество компонентов ЭЦМ, включая фибронектин, ламинины, протеогликаны и витронектин. ММП-3 также опосредованно активирует ММП-1, -7 и -9, при этом протеолитическое действие ММП-3 на неактивную проММП-1 является ключевым для генерации активного ММП-1 [36]. У пациентов после ИМ уровень ММП-3 в сыворотке крови неуклонно возрастает уже с первых дней, достигая своего максимума к 3-му месяцу от ИМ [35-37]. Как правило, повышенная сывороточная концентрация ММП-3 ассоциирована с тяжестью дисфункции ЛЖ и неблагоприятным отдаленным прогнозом у пациентов с ХСН [35-37].

Еще одной важной расщепляющей коллаген ММП является ММП-9. ММП-9 секретируется широким спектром клеток, включая кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и нейтрофилы и коррелирует с концентрациями ИЛ-6, С-реактивного белка и фибриногена. В сыворотке крови ММП-9 увеличивается уже на первые сутки после ИМ и остается повышенным до 7 сут., при этом высокий уровень ММП-9 является предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода независимо от уровня других маркеров воспаления [36]. Также было продемонстрировано, что увеличение ММП-9 коррелирует с увеличением объема ЛЖ и более выраженной его дисфункцией после ИМ [35-39]. ММП-9-опосредованная деградация сквенджер-рецептора CD36 приводит к снижению эффективности фагоцитоза, увеличению продолжительности воспаления и как следствие к увеличению ЛЖ после ИМ [35-39].

Также одним из ведущих компонентов патогенеза СН является TGF- β . TGF- β представляет собой многофункциональный цитокин, который может экспрессироваться многими типами клеток [19-21]. TGF- β участвует в патогенезе различных ССЗ, включая ремоделирование, и в процессах фиброобразования миокарда. Среди различных растворимых молекул, которые вызывают экспрессию коллагена I типа — TGF- β является одной из наиболее изученных. TGF- β и его передача сигналов Smad выполняют важную функцию при фиброзе любых органов и тканей. Кроме того, показано, что TGF- β является ключевым медиатором активации фибробластов и оказывает значительное влияние на продукцию ЭЦМ [19-21]. Доказано, что TGF- β отведена центральная роль в стимуляции фибробластов, их дифференцировке в миофибробласты, а также в стимуляции апоптоза кардиомиоцитов и гипертрофии миокарда [19-21]. Передача сигналов TGF- β начинается при связывании TGF- β с рецептором TGF- β типа II (TGF β RII). TGF β RII связывает рецептор TGF- β типа I (TGF β RI), который активирует Smads. TGF- β 1 является наиболее важным изотипом TGF- β в миокарде, который может стимулировать развитие фиброза миокарда путем фосфорилирования его нижестоящего медиатора Smad3. Повышенные уровни TGF- β были обнаружены при различных видах заболеваний, ассоциированных с фиброзом миокарда, и рассматриваются в качестве маркера его диагностики. Поскольку TGF- β играет такую критическую роль в развитии и прогрессировании фиброза миокарда, а также его ремоделировании, генетическое регулирование его экспрессии получает повышенное внимание в последние годы [22].

В целом можно предположить, что открытие патогенетических и диагностических маркеров, объективно отражающих развитие фиброза миокарда, могло бы способствовать разработке таргетной терапии для лечения данной патологии [40, 41]. Особый интерес

представляет собой поиск возможных маркеров патогенеза, имеющих диагностическое и терапевтическое значение, поскольку это имеет непосредственную ценность для клинической практики [42, 43]. В перспективе это может способствовать разработке антифибротических препаратов [40, 41]. К сожалению, несмотря на первоначальные ожидания [44], инструментальные маркеры не показали однозначной эффективности в диагностике фиброза миокарда в сравнении с молекулярными и генетическими [45, 46]. Результаты ранее проведенных в нашем институте клинических исследований также подтверждают этот тезис [47, 48].

Заключение

Ремоделирование и фиброз являются необходимыми процессами восстановления миокарда в ответ на его повреждение — эти процессы часто имеют диффузный характер, что приводит к нарушению систолической функции ЛЖ и развитию ХСН. Фиброз миокарда управляем и обратим, но только при своевременном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и оценку решающими. Несмотря на критическую важность изучения фиброза при ССЗ, ограниченное понимание данного процесса препятствует разработке потенциальных методов лечения, которые могут быть эффективно нацелены на патогенетические звенья фиброгенеза.

Современные биомаркеры и диагностическая визуализация улучшили наше понимание фиброза миокарда и его прогностическое значения после ИМ в отдаленном периоде наблюдения. Усовершенствованные методы диагностики, более глубокое понимание путей передачи молекулярных сигналов и потенциальные антифибротические методы лечения являются ключевыми областями исследований в данном направлении. Тем не менее лабораторная оценка фиброза миокарда требует большего изучения, а также сопоставления полученных данных с инструментальными методами исследования процесса фиброобразования. В настоящий момент в современных руководствах по ведению пациентов с СН нет конкретных диагностических и терапевтических стратегий по ведению пациентов с фиброзом.

Изучение биомаркеров фиброза и их генетического регулирования позволит разработать подходы к антифибротической терапии, которая в настоящей момент сопряжена с отсутствием органоспецифичности, и, следовательно, малоэффективна. Для достижения значительных диагностических и терапевтических успехов, направленных на управление фиброзом миокарда, необходим поиск новых профибротических механизмов, а также преобразование этих механизмов в индивидуализированные диагностические инструменты и конкретные терапевтические мишени на основе коллаборации биомедицинских, фундаментальных и клинических исследований.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 18-415-

420004 “Молекулярно-генетические маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда”.

Литература/References

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Ferreira JP, Krausy S, Mitchell S, et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *GLOBAL HEART*. 2019;14(3):197-214. doi:10.1016/j.ghheart.2019.07.004.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
4. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma TJ, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058. doi:10.1038/nrdp.2017.58.
5. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390(10106):1981-95. doi:10.1016/S0140-6736(17)31071-1.
6. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart* 2019;105:1832-40. doi:10.1136/heartjnl-2019-315560.
7. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res*. 2015;116(7):1269-76. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305381.
8. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016;118(6):1021-40. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
9. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):563-81. doi:10.1007/s00441-016-2431-9.
10. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:63-78. doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034527.
11. Tian J, An X, Niu L. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1660-4. doi:10.3892/etm.2017.4224.
12. Jin L, Zhang J, Deng Z, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2. *Jin et al. Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11:122. doi:10.1186/s13287-020-01633-7.
13. Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(3). doi:10.1016/j.jacbs.2019.02.006.
14. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, et al. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. *Cells* 2019;8(10):1128. doi:10.3390/cells8101128.
15. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol*. 2018;68-69:490-506. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.013.
16. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*. 2018. pii:S0098-2997(18)30067-0. doi:10.1016/j.mam.2018.07.001.
17. Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J, et al. Collagen accumulation after myocardial infarction: effects of ETA receptor blockade and implications for early remodeling. *Cardiovasc Res*. 2002;54(3):559-67. doi:10.1016/S0008-6363(02)00256-0.
18. Pan X, Chen Z, Huang R, et al. Transforming growth factor β 1 induces the expression of collagen type I by DNA methylation in cardiac fibroblasts. *PLoS One*. 2013;8(4):e60335. doi:10.1371/journal.pone.0060335.
19. Dobaczewski M, Bujak M, Li N, et al. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(3):418-28. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.216101.
20. Koshman YE, Patel N, Chu MS, et al. Regulation of connective tissue growth factor gene expression and fibrosis in human heart failure. *J Card Fail*. 2013;19(4):283-94. doi:10.1016/j.cardfail.2013.01.013.
21. Chi H, Feng H, Shang X. Circulating Connective Tissue Growth Factor Is Associated with Diastolic Dysfunction in Patients with Diastolic Heart Failure. *Cardiology* 2019;143:77-84. doi:10.1159/000499179.
22. Vainio LE, Szabó Z, Lin R, et al. Connective Tissue Growth Factor Inhibition Enhances Cardiac Repair and Limits Fibrosis After Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):83-94. doi:10.1016/j.jacbs.2018.10.007.
23. Zhang N, Wei W-Y, Li L-L, et al. The Reapeutic Potential of Polyphenols in Cardiac Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2018;9(122):1-15. doi:10.3389/fphar.2018.00122.
24. Chen XQ, Liu X, Wang QX, et al. Pioglitazone inhibits angiotensin II-induced atrial fibroblasts proliferation via NF- κ B/TGF- β 1/TRIF/TRAF6 pathway. *Exp Cell Res*. 2015;330(1):43-55. doi:10.1016/j.yexcr.2014.08.021.
25. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM, et al. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci*. 2018;14(12):1645-57. doi:10.7150/ijbs.28103.
26. Weng X, Yu L, Liang P, et al. Endothelial MRTF-A mediates angiotensin II induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;80:23-3. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.11.009.
27. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
28. Steen EH, Wang X, Balaji S, et al. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(4):184-98. doi:10.1089/wound.2019.1032.
29. Yue Y, Huang S, Wang L, et al. M2b Macrophages Regulate Cardiac Fibroblast Activation and Alleviate Cardiac Fibrosis After Reperfusion Injury. *Circ J*. 2020;84(4):626-35. doi:10.1253/circj.CJ-19-0959.
30. Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive Fibrosis. *J Clin Invest*. 2018;128(1):45-53. doi:10.1172/JCI93557.
31. Taha IN, Naba AA. Exploring the extracellular matrix in health and disease using proteomics. *Essays Biochem*. 2019;63(3):417-32. doi:10.1042/EBC20190001.
32. Ruddy JM, Ikonomidis JS, Jones JA. Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability. *J Vasc Res*. 2016;53(1-2):1-16. doi:10.1159/000446703.
33. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;816:93-106. doi:10.1016/j.ejphar.2017.09.007.
34. Nong Z, O'Neil C, Lei M, et al. Type I collagen cleavage is essential for effective fibrotic repair after myocardial infarction. *Am J Pathol*. 2011;179(5):2189-98. doi:10.1016/j.ajpath.2011.07.017.
35. Nagalingama RS, Safib HA, Al-Hattaba DS, et al. Regulation of cardiac fibroblast MMP2 gene expression by scleraxis. 2018;120:64-73. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.05.004.
36. DeLeon-Pennell KY, Tian Y, Zhang B, et al. CD36 Is a Matrix Metalloproteinase-9 Substrate That Stimulates Neutrophil Apoptosis and Removal During Cardiac Remodeling. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):14-25. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.00124.
37. Münch J, Avanesov M, Bannas P, et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2016;22(10):845-50. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.010.
38. Takawale A, Zhang P, Patel VB, et al. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 Promotes Myocardial Fibrosis by Mediating CD63-Integrin β 1 Interaction. *Hypertension*. 2017;69(6):1092-103. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09045.
39. Liu Y, Xiao Y, Liu J, et al. Copper-induced reduction in myocardial fibrosis is associated with increased matrix metalloproteins in a rat model of cardiac hypertrophy. *Metallomics*. 2018;10(1):201-8. doi:10.1039/c7mt00165g.
40. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res*. 2019;209:121-37. doi:10.1016/j.trsl.2019.03.001.
41. Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. doi:10.1186/s40824-016-0060-8.
42. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2449-56. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.026.
43. Schimmel K, Jung M, Foinquinos A, et al. Natural Compound Library Screening Identifies New Molecules for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. *Circulation*. 2020;141:751-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042559.
44. Kockova R, Kacer P, Pirk J, et al. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease — Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy. *Circ J*. 2016;80(5):1202-9. doi:10.1253/circj.CJ-15-1309.
45. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3102-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.044.
46. Lurz JA, Luecke C, Lang D, et al. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):38-45. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.025.
47. Inozemtseva AA, Kashtalap VV, Gordeeva LA, et al. Association gene APOE with clinical and anamnestic characteristics of severity ST-segment elevation myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;4(4):59-65. (In Russ.) Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Гордеева Л.А. и др. Ассоциации некоторых вариабельных сайтов гена ApoE с клинико-анамнестическими характеристиками тяжелого течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;4(4):59-65. doi:10.17802/2306-1278-2016-4-59-65.
48. Barbarash OL, Gruzdeva OV, Pecherina TB, et al. Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3474. (In Russ.) Барбараш О.Л., Груздева О.В., Печерина Т.Б. и др. Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3474. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3474.