



## Тенасцин-С в качестве кардиоваскулярного маркера

Алиева А. М.<sup>1</sup>, Созыкин А. В.<sup>1,2</sup>, Теплова Н. В.<sup>1</sup>, Резник Е. В.<sup>1</sup>, Изимариева Д. В.<sup>2</sup>, Новикова Н. А.<sup>2</sup>, Лозовский И. В.<sup>2</sup>, Аверин Е. Е.<sup>2</sup>, Валиев Р. К.<sup>3</sup>, Никитин И. Г.<sup>1</sup>

Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3, пептидный гормон аденомедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медицинскую практику. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ключевым стало внедрение в клиническую практику определения концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время с целью поиска новых маркеров для ранней диагностики и стратификации риска были проведены исследования, посвященные анализу относительно нового перспективного маркера воспаления тенасцина-С (TNC) у больных кардиологического профиля. Получены данные, позволяющие рассматривать TNC в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза заболевания при сердечно-сосудистых заболеваниях. Комбинация TNC с другими биологическими маркерами, в частности, с мозговым натрийуретическим пептидом, может повысить силу прогноза. Тем не менее вопросы, связанные с серийным тестированием для оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в т.ч. и в условиях мультимаркерной модели, нуждаются в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, тенасцин-С, инфаркт миокарда, фиброз, миокардит, сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Научно-клинический центр № 2 (Центральная клиническая больница Российской академии наук) ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ города Москвы Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Алиева А. М.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5416-8579, Созыкин А. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии факультета ДПО, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-2570-5758, Теплова Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7181-4680, Резник Е. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики вну-

тренных болезней лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Изимариева Д. В. — врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, м.н.с. научно-исследовательского отдела, ORCID: 0000-0002-9352-1897, Новикова Н. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-3639-270X, Лозовский И. В. — врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-9139-5172, Аверин Е. Е. — д.м.н., ORCID: 0000-0002-6595-6471, Валиев Р. К. — к.м.н., зав. онкохирургическим отделением № 2, ORCID: 0000-0003-1613-3716, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1699-0881.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

amisha\_alieva@mail.ru

АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АТ II — ангиотензин II, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CCC — сердечно-сосудистые события, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, MMP — матриксная металлопротеиназа, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, OM — гериатрическая мышь, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF — трансформирующий фактор роста, TIMP — эндогенный ингибитор металлопротеиназ, TLR — Toll-подобные рецепторы, TNC — тенасцин-С, TNC-KO — нокаут TNC, лишенный TNC, WT — дикий тип, YM — молодая мышь.

Рукопись получена 05.07.2022

Рецензия получена 21.07.2022

Принята к публикации 27.07.2022



**Для цитирования:** Алиева А. М., Созыкин А. В., Теплова Н. В., Резник Е. В., Изимариева Д. В., Новикова Н. А., Лозовский И. В., Аверин Е. Е., Валиев Р. К., Никитин И. Г. Тенасцин-С в качестве кардиоваскулярного маркера. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5150. doi:10.15829/1560-4071-2022-5150. EDN AOHQRK



## Tenascin-C as a cardiovascular marker

Alieva A. M.<sup>1</sup>, Sozykin A. V.<sup>1,2</sup>, Teplova N. V.<sup>1</sup>, Reznik E. V.<sup>1</sup>, Izimarieva D. V.<sup>2</sup>, Novikova N. A.<sup>2</sup>, Lozovsky I. V.<sup>2</sup>, Averin E. E.<sup>2</sup>, Valiev R. K.<sup>3</sup>, Nikitin I. G.<sup>1</sup>

Novel biological markers, such as fibrosis marker galectin-3, peptide hormone adrenomedullin, soluble ST2, chemokine CX3CL1, surrogate marker of vasopressin, and others, are every year one step closer to being introduced into health practice. Over the past decades, significant progress has been made in the study of cardiovascular biomarkers. A key moment was the introduction of determining the concentration of natriuretic peptides used as markers for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with heart failure. Currently, in order to search for novel markers for early diagnosis and risk stratification,

studies have been conducted on the analysis of promising inflammatory marker tenascin-C (TNC) in cardiovascular patients. Data have been obtained that allow us to consider TNC as a tool for risk stratification and assessment of cardiovascular disease prognosis. The combination of TNC with other biological markers, in particular brain natriuretic peptide, may improve prognostic power. Nevertheless, serial testing to assess the prognosis and effectiveness of ongoing treatment, including in the conditions of a multimarker model, requires further research.

**Keywords:** cardiovascular disease, biological markers, tenascin-C, myocardial infarction, fibrosis, myocarditis, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Clinical Research Center № 2 (Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences), B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow; <sup>3</sup>A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia.

Alieva A. M. \* ORCID: 0000-0001-5416-8579, Sozykin A. V. ORCID: 0000-0002-2570-5758, Teplova N. V. ORCID: 0000-0002-7181-4680, Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X, Izimariyeva D. V. ORCID: 0000-0002-9352-1897, Novikova N. A. ORCID: 0000-0002-3639-270X, Lozovsky I. V. ORCID: 0000-0001-9139-5172, Averin E. E. ORCID: 0000-0002-6595-6471, Valiev R. K. ORCID: 0000-0003-1613-3716, Nikitin I. G. ORCID: 0000-0003-1699-0881.

\*Corresponding author:  
amisha\_alieva@mail.ru

**Received:** 05.07.2022 **Revision Received:** 21.07.2022 **Accepted:** 27.07.2022

**For citation:** Alieva A. M., Sozykin A. V., Teplova N. V., Reznik E. V., Izimariyeva D. V., Novikova N. A., Lozovsky I. V., Averin E. E., Valiev R. K., Nikitin I. G. Tenascin-C as a cardiovascular marker. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5150. doi:10.15829/1560-4071-2022-5150. EDN AOHQRK

### Ключевые моменты

- Тенасцин-С (TNC) — относительно новый маркер воспаления для ранней диагностики и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Комбинация TNC с другими маркерами воспаления, в частности, с мозговым натрий-уретическим пептидом, может повысить силу прогноза.
- TNC играет важную роль в процессах фибро-зирования, участвует в ремоделировании миокарда при инфаркте миокарда и миокардите.
- У больных сердечной недостаточностью более высокие показатели TNC.

### Key messages

- Tenascin-C (TNC) is a novel inflammatory marker for early diagnosis and risk stratification of cardiovascular disease.
- The combination of TNC with other inflammatory markers, in particular brain natriuretic peptide, may improve prognostic power.
- TNC plays an important role in fibrosis processes and is involved in myocardial remodeling in myocardial infarction and myocarditis.
- Patients with heart failure have higher TNC values.

Поиск новых биологических маркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их концентрации под действием различных вариантов лечения позволили понять многие патогенетические особенности развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении биомаркеров. Ключевым стало внедрение в клиническую практику определения концентрации натрий-уретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (СН) [2]. В настоящее время оценка значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является “золотым стандартом” для диагностики хронической СН и прогнозирования ее течения [1, 2]. Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3, пептидный гормон адреномедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медицинскую практику [3, 4]. В настоящее время с целью поиска новых лабораторных маркеров для ранней диагностики и стратификации

риска ССЗ были проведены исследования, посвященные анализу относительно нового перспективного маркера воспаления тенасцина-С (TNC) [5].

Воспаление является универсальной реакцией организма на различные повреждающие агенты и направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, которые распознаются сторожевыми Toll-подобными рецепторами (TLR), что приводит к активации провоспалительной реакции. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности, интерлейкины, фактор некроза опухоли-α, хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии, а также острофазовые белки. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластов и кардиомиоцитов в очаге воспаления. Активированные клетки начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, которые служат мощными хемоаттрактантами и играют значительную роль в усилении реакции воспаления. Нейтрофилы и моноциты продуцируют трансформирующие факторы роста, подавляющие макрофаги и синтез протеаз. У больных ССЗ воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способ-

ствуют запуску гибернации миокарда и процессов его ремоделирования [5].

### Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций, посвященных TNC. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, GoogleScholar, ScienceDirect. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, тенасцин-С, biological markers, cardiovascular disease, tenascin-C (TNC). Наш обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени. Результаты различных исследований показывают, что существует огромный научный интерес к роли TNC при сердечно-сосудистой патологии.

### Биологические аспекты TNC

Тенасцины представляют собой семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса. Идентифицировано 4 члена данного семейства: TNC, R, X и W [6]. TNC был первым распознанным тенасцином и является наиболее известным членом этого семейства [1, 7, 8]. Также вместе с тромбоспондином-1 и SPARC (секретируемый белок, кислый и богатый цистеином; остеонектин) TNC является представителем семейства матрицеллюлярных белков (matricellular proteins) [9]. Матрицеллюлярные протеины представляют собой группу неструктурных белков внеклеточного матрикса, которые обладают следующими общими и уникальными свойствами: экспрессируются во время эмбрионального развития и в ответ на повреждение, не принимают непосредственного участия в формировании структурных элементов, но модулируют клеточные матриксные взаимодействия и клеточные функции, а также противодействуют адгезии клеток в различных условиях [5, 10].

TNC представляет собой гликопротеин размером ~220-400 кДа в виде интактного мономера, собранного в гексамер [11]. TNC воздействует на клетки путем связывания с различными рецепторами клеточной поверхности, включая TLR4 и несколько интегринов [12]. Основным источником TNC в больном сердце являются интерстициальные клетки, в первую очередь фибробласты [13]. Однако прекардиальные мезодермальные клетки, особая популяция кардиомиоцитов в эмбриональном сердце [14], и несколько клеточных линий кардиомиоцитов также могут продуцировать TNC [15]. TNC непродолжительно экспрессируется в определенных участках во время эмбриогенеза, слабо экспрессируется во взрослом орга-

низме и активируется при патологических условиях в различных тканях. Этот пространственно-временной паттерн экспрессии особенно заметен в сердце [5]. В сердце взрослого человека при физиологических условиях TNC выявляется только в хордах папиллярных мышц; реэкспрессия TNC возможна при кардиомиопатии, преимущественно дилатационной (ДКМП), миокардите, инфаркте миокарда (ИМ), а также феномене гибернации миокарда и дегенеративных изменениях аортального клапана [5].

Была описана ключевая роль TNC в воспалении, восстановлении/регенерации тканей в различных органах, включая, как было отмечено, сердечно-сосудистую систему, а также участие в инвазии рака [5]. Накапливающиеся данные показывают, что TNC выполняет огромное количество функций [16], что затрудняет получение единого понимания этой молекулы.

Ряд цитокинов/хемокинов, факторов роста, медиаторов воспаления, ацидоза, механического стресса и факторов ремоделирования сердца, таких как ангиотензин II (АТ II), эндотелин-1, а также гипоксия усиливают экспрессию TNC [17]. Множественные сигнальные каскады, включая трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$ , сигнальный путь Smad 3/4, TLR4, ядерный фактор- $\kappa$ B, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фосфоинозитид-3-киназа, протеинкиназа В альфа, митоген-активированная протеинкиназа, участвуют в контроле экспрессии TNC. Промотор гена TNC (*Tnc*) содержит ТАТА-бокс (бокс — повторяющаяся последовательность нуклеотидов), и ряд факторов транскрипции, таких как Prx1, Notch и Sox4, способствующих его специфической экспрессии [11, 18].

### TNC и постинфарктное моделирование

В патогенезе повреждения миокарда и сердечной дисфункции эксперименты на животных показали, что TNC участвует в ремоделировании миокарда при ИМ и миокардите. Также было отмечено, что TNC способствует усугублению гипертрофии миокарда, фиброзу и сердечной дисфункции у животных с гипертрофированным сердцем [15, 19-25].

Santer D, et al. индуцировали у мышей, лишенных TNC (нокаут TNC) (TNC-KO) и мышей дикого типа (WT) ИМ. Через 6 нед. функциональные параметры сердца были изучены с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на изолированном рабочем сердце. Уровни матричной рибонуклеиновой кислоты миокарда и иммунореактивность TNC, эндогенный ингибитор металлопротеиназ (TIMP)-1, TIMP-3 и матриксная металлопротеиназа (MMP)-9, а также активность в сыворотке и тканях ангиотензинпревращающего фермента определяли через 1 и 6 нед. от начала развития ИМ. Через 6 нед. сердечный выброс и сократительная функция сердца были выше, в то время как напряжение стенки левого желу-

дочка (ЛЖ) и экспрессия коллагена были снижены ( $p < 0,05$ ) у мышей TNC-KO по сравнению с контрольной группой. Экспрессия TIMP-1 снижалась на 1 и 6 нед., а экспрессия TIMP-3 повышалась на 1 нед. ( $p < 0,01$ ) у мышей TNC-KO. Уровень MMP-9 был ниже у мышей TNC-KO через 6 нед. после развития ИМ ( $p < 0,05$ ). Отношение TIMP-3/MMP-9 было выше у мышей TNC-KO через 1 и 6 нед. от начала развития ИМ ( $p < 0,01$ ). Активность ангиотензинпревращающего фермента в пограничной с ИМ зоне была значительно ниже у мышей TNC-KO по сравнению с мышами WT через 1 нед. от начала развития ИМ ( $p < 0,05$ ) [19].

Японские ученые индуцировали ИМ перевязкой коронарной артерии у мышей TNC-KO и мышей WT. У мышей WT TNC экспрессировался на границах между интактными и некротическими областями, с пиком через 3 дня после развития ИМ и обнаруживался в непосредственной близости от инфильтрирующих макрофагов. Мыши TNC-KO были защищены от нежелательного ремоделирования желудочков, о чем свидетельствует более высокая фракция выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с мышами WT ( $19,0 \pm 6,3\%$  vs  $10,6 \pm 4,4\%$ ;  $p < 0,001$ ) через 3 мес. после развития ИМ. Во время острой фазы проточно-цитометрический анализ показал уменьшение макрофагов F4/80 + CD206lowCD45 + M1 и увеличение макрофагов F4/80 + CD206highCD45 + M2 в сердцах мышей TNC-KO. Чтобы прояснить роль TNC в поляризации макрофагов, исследователи изучили прямое влияние TNC на макрофаги. Было обнаружено, что TNC способствует переходу макрофагов в фенотип M1 через TLR4. В условиях асимметрии M2 TNC подавлял экспрессию регуляторного фактора интерферона 4, ключевого фактора транскрипции, который контролирует поляризацию M2-макрофагов через TLR4, тем самым ингибируя поляризацию M2. Полученные результаты предполагают, что TNC ускоряет ремоделирование ЛЖ после перенесенного ИМ, по крайней мере частично: путем модуляции поляризации M1/M2-макрофагов [20].

Целью исследования Nagel F, et al. было изучение ассоциаций экспрессии матрично-клеточных компонентов при постинфарктном ремоделировании гериатрического сердца. У гериатрических (ОМ, возраст — 18 мес.) и молодых (УМ, возраст — 11 нед.) мышей ИМ был индуцирован перевязкой передней нисходящей артерии. Сердечную функцию оценивали при МРТ. Образцы плазмы и ткани миокарда были собраны на 3-й, 7-й и 32-й день после развития ИМ. Экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты MMP-2 (7d:  $p < 0,05$ ), TIMP-1 (7d:  $p < 0,05$ ), TIMP-2 (7d:  $p < 0,05$ ), коллагена-1 (3d и 7d:  $p < 0,05$ ) и коллагена-3 (7d:  $p < 0,05$ ) в здоровом миокарде ЛЖ была значительно выше у УМ, чем у ОМ после ИМ. Активность MMP-9 в плазме у ОМ увеличивалась

(3d:  $p < 0,01$ ), уровни TNC в плазме снизились у ОМ по сравнению с УМ после развития ИМ (3d:  $p < 0,001$ , 7d:  $p < 0,05$ ) [21].

Исследование австрийских и швейцарских ученых было посвящено изучению влияния гипоксии и гипертрофических стимулов на экспрессию TNC в кардиообластях. Авторы заключили, что как гипоксические, так и гипертрофические стимулы приводят к активации TNC и последующему нарушению клеточного энергетического метаболизма в кардиомиообластях [15].

#### TNC и фиброз

Nishioka T, et al. экспериментальным грызунам вводили AT II, далее проводили гистологические и иммуногистохимические исследования, гибридизации *in situ*, а также количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой в реальном времени. Инфузия AT II повышала кровяное давление и экспрессию TNC интерстициальными фибробластами в периваскулярных фиброзных участках. Также повышалась выработка провоспалительных/профибротических медиаторов (TGF- $\beta$ , PDGF-A, PDGF-B и рецептор PDGF-A). Лечение антагонистом рецепторов альдостерона, эплереноном, значительно ослабило индуцированный AT II фиброз, экспрессию TNC и воспалительные изменения. *In vitro* ни эплеренон, ни альдостерон не оказали никакого влияния на экспрессию TNC сердечными фибробластами, тогда как AT II, TGF- $\beta$ 1 и PDGF значительно повышали экспрессию TNC. Эти результаты предполагают, что в сердце мышей с гипертензией, индуцированной AT II, TNC принимает участие в прогрессировании фиброза [22].

В исследовании Shimojo N, et al. мышам WT и мышам TNC-KO вводили AT II в течение 4 нед. Исследователи обнаружили, что TNC является провоспалительной/профибротической молекулой и играет важную роль в процессах фиброобразования. Повышенная регуляция TNC у мышей с повышенным артериальным давлением, вызванным AT II, усиливала накопление и синтез воспалительных цитокинов, хемокинов и макрофагов, которые в последующем стимулировали фибробласты и синтез коллагена [23].

Сотрудники Центра биомедицинских исследований Венского медицинского университета изучали эффекты 10-нед. перегрузки давлением, обусловленной поперечным сужением аорты на моделях грызунов с TNC-KO и грызунов WT. Через 10 нед. у нокаутированных мышей выявили заметное уменьшение выраженности фиброза и размера отдельных кардиомиоцитов, снижение экспрессии MMP-2 и MMP-9, а также сохранную функцию сердца по сравнению с мышами WT. TNC значительно увеличил экспрессию предсердного натрийуретического пептида, BNP и MMP-2 в кардиообластях [24].



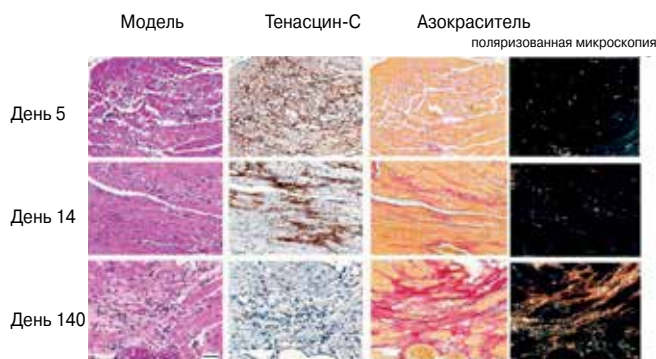


Рис. 1. Последовательные изменения экспрессии TNC на мышинной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки.

### Миокардит и TNC

Machino-Ohtsuka T, et al. создали модель экспериментального аутоиммунного миокардита у белых лабораторных мышей BALB путем иммунизации мышиными тяжелыми цепями  $\alpha$ -миозина. Мыши TNC-KO были защищены от тяжелого миокардита по сравнению с мышами дикого типа. TNC индуцировал синтез провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, в дендритных клетках через активацию TLR4, что привело к дифференцировке Т-хелперных клеток и усугубило воспаление миокарда. В эксперименте по переносу дендритных клеток, нагруженных пептидом сердечного миозина, была выявлена их способность вызывать миокардит при стимуляции TNC. Однако дендритные клетки, стимулированные TNC, полученным от мышей с нокаутом TLR4 (CD284, TLR4), не вызывали миокардит у реципиентов. Полученные результаты продемонстрировали, что TNC усугубляет течение аутоиммунного миокардита, усиливая активацию дендритных клеток и дифференцировку Т-хелперных клеток [15].

На мышинной модели миокардита, обусловленного болезнью Коксаки, экспрессия TNC была обнаружена на ранней стадии после инокуляции вируса (рис. 1). Экспрессия TNC наблюдалась на ранней стадии, на 5-й день инокуляции, сохранялась во время активного воспаления и исчезала в фазе заживления, когда образовывались зрелые коллагеновые волокна [25].

### Клинические исследования, посвященные оценке TNC у пациентов с ССЗ

В настоящее время появляется все больше клинических исследований, посвященных изучению роли TNC у больных кардиологического профиля [26-38]. Недавнее исследование показало, что сывороточный TNC может прогнозировать повышенный риск ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Была проанализирована проспективная моноцентрическая когорта пациентов с СД2 (когорта SURDIAGENE (SUiviRénaL, DIAbètedetype

2 etGENEtique)), а также смертность от всех причин в качестве первичной конечной точки и основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС) (смерть от ССЗ, ИМ и инсульт) в качестве вторичной конечной точки. Под наблюдением находилось 1321 человек (58% мужчин, средний возраст  $64 \pm 11$  лет) в среднем в течение 89 мес. В ходе последующего наблюдения 442 человека умерли, а у 497 наблюдались неблагоприятные ССС. Многофакторный анализ Кокса показал, что концентрации TNC в сыворотке были связаны с повышенным риском смерти (отношение рисков (ОР) на 1 стандартное отклонение: 1,27 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,17, 1,38);  $p < 0,0001$ ) и неблагоприятными ССС (ОР на 1 стандартное отклонение: 1,23 (95% ДИ 1,13, 1,34);  $p < 0,0001$ ). Дополнительное использование значений TNC к традиционным факторам риска улучшило прогнозирование риска смерти от всех причин ( $rIDI$ : 8,2%;  $p = 0,0006$ ) и неблагоприятными ССС ( $rIDI$ : 6,7%;  $p = 0,0014$ ). Авторы резюмировали, что у лиц с СД2 повышенные сывороточные уровни TNC были независимо связаны со смертью и неблагоприятными ССС [26].

Целью исследования Mehri H, et al. был анализ сывороточных уровней лектина, связывающего маннозу-2 и TNC у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и здоровых добровольцев (группа контроля). Сывороточные уровни лектина, связывающего маннозу-2 и TNC были значительно увеличены в группе пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой [27].

В 2020г Vasanthi M, et al. оценивали связь между GDF-15, TNC и риском острого коронарного синдрома у пациентов с СД2. Авторы пришли к выводу, что пациенты с СД2 и более высокими уровнями GDF-15 и TNC в сыворотке крови были подвержены более высокому риску острого коронарного синдрома независимо от других факторов риска ССЗ [28].

Sato A, et al. обследовали 239 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство; последующий период наблюдения составил  $24,3 \pm 13$  мес. Уровни TNC и BNP в крови измеряли на 5-й день госпитализации. У 54 больных возникли первичные комбинированные неблагоприятные ССС (сердечная смерть или госпитализация по поводу декомпенсации СН). TNC и BNP оказались значимыми независимыми предикторами неблагоприятных ССС [29].

Kitaoka H, et al. изучали взаимосвязь между сывороточным TNC и последующим развитием СН у 36 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Уровень TNC составил  $28 \pm 13$  нг/мл (диапазон 11-80 нг/мл). Хотя пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ имели более высокие показатели TNC, чем пациенты с сохраненной систолической функцией ЛЖ ( $33 \pm 11$  нг/мл vs  $27 \pm 14$  нг/мл;  $p = 0,16$ ),

концентрация TNC не была связана с какими-либо эхокардиографическими (ЭхоКГ) параметрами. В течение периода наблюдения  $4,8 \pm 1,4$  года у 6 пациентов диагностированы симптомы СН; у этих больных выявлены более высокие значения TNC. Анализ Каплана-Мейера показал, что прогноз был хуже у больных с высоким уровнем TNC ( $\geq 39,2$  нг/мл), чем у больных с низким уровнем TNC. Авторы констатировали, что TNC в сыворотке крови может оказаться новым прогностическим биомаркером развития СН у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [30].

В проспективном обсервационном исследовании Лестерского университета с участием 172 человек (с СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ)  $n=130$ ; контрольная группа  $n=42$ ; возраст  $73 \pm 9$  лет) было выполнено фенотипирование с использованием 20 биомаркеров плазмы, ЭхоКГ, МРТ сердца и теста 6-мин ходьбы. Первичной конечной точкой была совокупность случаев смерти от всех причин/госпитализаций по поводу СН. TNC оказался выше у пациентов СНсФВ по сравнению с контрольной группой ( $13,7$  ( $10,8-17,3$ ) vs ( $11,1$  ( $8,9-12,9$ ) нг/мл,  $p<0,0001$ ). TNC положительно коррелировал с показателями тяжести СН — функциональным классом СН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), давлением наполнения ЛЖ по данным ЭхоКГ и уровнем BNP. Отмечена положительная связь TNC с биомаркерами плазмы, отражающими интерстициальный фиброз (ST-2, галектин-3, GDF-15, TIMP-1, TIMP-4, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8), стресс кардиомиоцитов (BNP, предсердного натрийуретического пептида), воспаление (миелопероксидаза), высокочувствительный С-реактивный белок, TNFR-1 (суперсемейство рецепторов TNF), интерлейкин-6 и почечную дисфункцию (мочевина, цистатин-С, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов);  $p<0,05$  для всех. За время наблюдения (медиана 1428 дней) было зарегистрировано 61 комбинированное событие (21 смерть, 40 госпитализаций по поводу декомпенсаций СН). В многомерном регрессионном анализе Кокса, TNC (скорректированное ОР 1,755, 95% ДИ 1,305-2,360;  $p<0,0001$ ) и индексированный внеклеточный объем (ОР 1,465, 95% ДИ 1,019-2,106;  $p=0,039$ ) были независимо связаны с неблагоприятными исходами. Авторы констатировали, что при СНсФВ концентрация TNC является сильным предиктором неблагоприятных CCC [31].

В исследовании, проведенном сотрудниками отделения кардиологии Высшей школы медицины Университета Мие (Япония), изучалась прогностическая ценность сывороточного TNC у 110 пациентов с ДКМП. Пациентов наблюдали в среднем 22,4 мес. За время наблюдения было зарегистрировано 14 повторных госпитализаций, 3 случая смерти от реф-

рактерной СН и 2 случая внезапной сердечной смерти. Авторы продемонстрировали, что показатели TNC и BNP при выписке позволяют прогнозировать неблагоприятные CCC у больных ДКМП [32].

В 2020г Szczurek W, et al. провели исследование по анализу возможных факторов, приводящих к неэффективности лечения силденафилом у 132 пациентов (средний возраст 58 лет) с терминальной стадией СН и повышенным сопротивлением легочных сосудов. Конечная точка: показатель сопротивления легочных сосудов  $>3$  единиц Вуда после шестимесячной терапии силденафилом. Авторы пришли к выводу, что более высокие концентрации TNC, фибриногена и креатинина, а также больший показатель конечно-диастолического размера правого желудочка независимо связаны с неэффективностью лечения силденафилом; TNC обладал самой сильной прогностической значимостью, чувствительностью и специфичностью для оценки неэффективности терапии силденафилом [33].

Целью исследования Ozmen C, et al. был анализ ассоциаций уровней TNC и NT-proBNP с частотой и выраженностью желудочковых аритмий. В исследование было включено 107 больных СН с ФВ  $<45\%$ . Согласно данным суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру, пациенты были разделены на две группы: первая группа ( $n=29$ ) с аритмией 4a и 4b (градация желудочковых экстрасистол по Лауну) и вторая группа ( $n=78$ ) с аритмией 0-3b градации по Лауну. Уровни NT-proBNP ( $5042,1 \pm 1626$  vs  $1417,1 \pm 1711,6$  пг/мл) и TNC ( $1089 \pm 348,6$  vs  $758,5 \pm 423,9$  нг/мл) были статистически достоверно значимо выше в первой группе по сравнению со второй ( $p<0,001$ ). Выявлена положительная корреляция NT-proBNP ( $r=0,741$ ,  $p<0,001$ ) и TNC ( $r=0,347$ ,  $p<0,001$ ) с частотой преждевременных желудочковых сокращений [34].

В 2020г сотрудники отделения сердечно-сосудистой патологии Университета Фукуи (Япония) доложили результаты исследования, включавшего 38 пациентов с фибрилляцией предсердий без СН, которым была выполнена катетерная абляция. Кровь собирали непосредственно перед абляцией из левого предсердия, правого предсердия и бедренной артерии. Авторы резюмировали, что экспрессия TNC играет важную роль в развитии процессов моделирования предсердий при фибрилляции предсердий [35].

Sarli B, et al. наблюдали 66 пациентов с ДКМП в течение 12 мес. после начала лечения, включающего карведилол, рамиприл (кандесартан при непереносимости рамиприла), спиронолактон и фуросемид. Измерения TNC, NT-proBNP, и трансторакальная ЭхоКГ были выполнены в начале исследования и спустя 12 мес. Через 12 мес. отмечено значительное улучшение пациентов по функциональному классу NYHA ( $2,57 \pm 0,6$  vs  $1,87 \pm 0,5$ ;  $p<0,0001$ ), конечно-

му диастолическому объему ЛЖ ( $217 \pm 47$  vs  $203 \pm 48$ ;  $p < 0,0001$ ), ФВ ЛЖ ( $29,1 \pm 5,5$  vs  $30,9 \pm 3,8$ ;  $p < 0,0001$ ), NT-proBNP ( $2019 \pm 558$  vs  $1462 \pm 805$ ;  $p < 0,0001$ ) и TNC ( $76 \pm 19$  vs  $48 \pm 28$ ;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с исходными показателями. Важно отметить, что снижение значений TNC коррелировало с увеличением ФВ ЛЖ. TNC (отношение шансов (ОШ): 1,896; 95% ДИ 1,543-2,670;  $p = 0,02$ ), СД (ОШ: 2,456; 95% ДИ 1,987-3,234;  $p = 0,01$ ) и артериальная гипертензия (ОШ: 2,106; 95% ДИ 1,876-2,897;  $p = 0,03$ ) оказались независимыми предикторами смертности у пациентов с ДКМП [36].

Немецкие ученые проанализировали варианты сплайсинга TNC TNC B<sup>+</sup> и C<sup>+</sup> TNC в сыворотке пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), чтобы оценить их потенциал в качестве новых биомаркеров, отражающих ремоделирование сосудов и дисфункцию правого желудочка. Концентрации B<sup>+</sup> и C<sup>+</sup> TNC в сыворотке определяли у 80 пациентов с ЛГ и сравнивали с 40 здоровыми добровольцами. Клинические, лабораторные, ЭхоКГ и функциональные данные коррелировали с уровнями TNC. Концентрации обоих вариантов TNC в сыворотке крови были значительно повышены у пациентов с ЛГ ( $p < 0,05$ ). Были обнаружены значимые корреляции TNC с ЭхоКГ параметрами, включая систолическое давление в легочной артерии (B<sup>+</sup> TNC:  $r = 0,31$ ,  $p < 0,001$ , C<sup>+</sup> TNC:  $r = 0,26$ ,  $p = 0,006$ ) и площадь правого предсердия (B<sup>+</sup> TNC:  $r = 0,46$ ,  $p < 0,001$ , C<sup>+</sup> TNC:  $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), а также с лабораторным показателем BNP (B<sup>+</sup> TNC:  $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ , C<sup>+</sup> TNC:  $r = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ). Обратная корреляция наблюдалась между TNC и тестом 6-мин ходьбы (B<sup>+</sup> TNC:  $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ , C<sup>+</sup> TNC:  $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ). Многофакторный анализ показал, что B<sup>+</sup> TNC, но не C<sup>+</sup> TNC, является независимым предиктором ЛГ. Таким образом, авторы констатировали, что оба варианта TNC могут явиться новыми биологическими маркерами, которые способны оценивать как ремоделирование легочных сосудов, так и нагрузку на правый желудочек [37].

Сотрудники кардиологического отделения медицинского факультета Университета Фудань (Китай) провели исследование, направленное на оценку значения TNC в оценке степени тяжести атеросклероза по шкале Дженсини. В исследование были включены 157 пациентов с болями в груди, которым была выполнена коронарная ангиография. Пациенты были разделены на группу с ИБС и группу без ИБС. Средний уровень TNC оказался значительно выше в группе с ИБС, чем в группе без ИБС ( $p < 0,001$ ). Выявлена значимая положительная корреляция между концентрациями TNC и шкалой Дженсини ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,672$ ). Анализ кривой ROC показал, что пороговое значение для TNC на уровне 89,48 нг/мл хорошо дифференцировалось в группах с ИБС и без

ИБС. Кроме того, TNC также был хорошим предиктором для более высокого балла по шкале Дженсини (третий тертиль) в анализе кривой ROC. Когда порог был повышен до 100,91 нг/мл, чувствительность и специфичность составили 82,7% и 79%, соответственно [38].

В 2022г Mingming Li, et al. провели исследование, направленное на изучение потенциальной роли TNC и аларина у 250 больных ССЗ и сопутствующим СД2. Уровни TNC и аларина в сыворотке оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрации TNC и аларина в сыворотке крови пациентов с ССЗ были значительно выше, чем в группе лиц без ССЗ. Более того, сывороточные уровни TNC положительно коррелировали с возрастом, окружностью талии и соотношением талии и бедер; также отмечена отрицательная корреляционная связь с расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Уровни аларина положительно коррелировали с индексом массы тела, окружностью талии и окружностью бедер. В моделях логистической регрессии также было установлено, что TNC и аларин являются независимыми детерминантами ССЗ у пациентов с СД2, и их увеличение было связано с тяжестью ССЗ. ROC анализ показал, что AUC для TNC и аларина составили 0,68 и 0,67, соответственно. При пороговом значении TNC 134,05 пг/мл, его чувствительность составляла 69,47%, а специфичность — 61,29%. При пороговом значении аларина 142,69 пг/мл, его чувствительность и специфичность составляли 38,95% и 90,97%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что TNC и аларин независимо связаны с возникновением и тяжестью ССЗ у лиц с СД2; эти два биомаркера являются потенциальными диагностическими и прогностическими индикаторами ССЗ у больных сахарным диабетом [39].

В 2022г австрийскими учеными проведено клинико-экспериментальное исследование по оценке связей сывороточного уровня TNC у 15 пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты (АБА) с диаметром аорты. Также ученые на мышинной модели АБА изучали влияние данного маркера на диаметр брюшной аорты. Кроме того, человеческие гладкомышечные клетки инкубировали с TNC с целью определения его регулирующего потенциала. В клинической когорте наблюдалась тенденция корреляции между уровнями TNC в сыворотке крови и диаметром АБА ( $p = 0,055$ ). Мыши с TNC-КО с АБА показали значительно меньшие диаметры по сравнению с мышами WT через 3 нед. ( $p < 0,05$ ) и 10 нед. ( $p < 0,05$ ) после индукции АБА. Иммуногистохимия выявила повышенную экспрессию TNC в ткани аорты мышей дикого типа с АБА по сравнению с ложно оперированными мышами. Кроме того, мыши WT с АБА показали более выраженные нарушения структуры эластина, чем мыши с TNC-КО через 10 нед. после индукции АБА.



В гладкомышечных клетках аорты человека инкубация TNC индуцировала экспрессию связанных с ремоделированием белков. Авторы пришли к выводу, что TNC может играть причинную роль в формировании, дилатации и прогрессировании АБА. Кроме того, данные результаты показывают, что TNC может быть биомаркером, а также потенциальной терапевтической мишенью при лечении АБА [40].

Ретроспективное исследование сотрудников отделения неотложной медицины университета Цзун (Китай) (57 человек), проведенное в 2022г, показало высокую диагностическую ценность определения TNC при оценке риска острого расслоения аорты [41].

#### **Роль TNC в развитии экстракардиальных заболеваний**

TNC играет важную функциональную роль в развитии не только заболевания CCC, но также других органов и систем. В частности, TNC идентифицирован как эндогенный сигнал опасности, который активируется при системной склеродермии и вызывает TLR4-зависимую активацию фибробластов, а его стойкость препятствует разрешению фиброза [42]. TNC также играет ключевую роль в развитии фиброза почек [43] и лёгких [44].

Повышенная экспрессия TNC выявлена при онкологических заболеваниях, в частности, рак молочных желёз и колоректальный рак. Однако требуются дальнейшие исследования для идентификации потенциальных мишеней, терапевтических агентов и биологических механизмов при данных типах рака [45].

TNC является ключевой молекулой в ремоделировании тканей. Экспрессия TNC связана с развитием суставного хряща, но заметно снижается при созревании хондроцитов и почти полностью исчезает во взрослом суставном хряще. Повышенная экспрес-

сия TNC была обнаружена в пораженных хрящах и синовиальных участках при остеоартрите и ревматоидном артрите. TNC можно использовать в качестве нового биохимического маркера этих заболеваний суставов [46].

#### **Заключение**

В настоящее время имеются современные технологии для идентификации новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультимаркерной модели. Относительно новый маркер воспаления TNC можно рассматривать в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза при ССЗ. Комбинация TNC с другими биологическими маркерами, в частности, BNP, может повысить силу прогноза. Тем не менее вопросы, связанные с серийным тестированием для оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в т.ч. и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования TNC в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Еще предстоит более детально оценить влияние терапии, направленной на TNC, на снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ССЗ, конечно же учитывая разумные экономические затраты и побочные эффекты препаратов.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### **Литература/References**

1. Alieva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45. (In Russ.) Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины. 2018;8(5):333-45. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
2. Gasparyan AZh, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2020;60(4):101-8. (In Russ.) Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(4):101-8. doi:10.18087/cardio.2020.4.n487.
3. Alieva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):145-9. (In Russ.) Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галактин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2019;91(9):145-9. doi:10.26442/00403660.2019.09.000226.
4. Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6. (In Russ.) Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2021;23(6):522-6. doi:10.26442/20751753.2021.6.200606.
5. Imanaka-Yoshida K, Tawara I, Yoshida T. Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(5):781-96. doi:10.1152/ajpcell.00353.2020.
6. Rathjen FG, Hodge R. Early Days of Tenascin-R Research: Two Approaches Discovered and Shed Light on Tenascin-R. *Front. Immunol*. 2020;11:612482. doi:10.3389/fimmu.2020.612482.
7. Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, et al. Tenascin: An extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell*. 1986;47:131-9. doi:10.1016/0092-8674(86)90374-0.
8. Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Tenascins and the importance of adhesion modulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2011;3:a004960. doi:10.1101/cshperspect.a004960.
9. Bornstein P. Matricellular proteins: An overview. *J. Cell Commun. Signal*. 2009;3:163-5. doi:10.1007/s12079-009-0069-z.
10. Murphy-Ullrich JE, Sage EH. Revisiting the matricellular concept. *Matrix Biol*. 2014;37:1-14. doi:10.1016/j.matbio.2014.07.005.
11. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: Form versus function. *Cell Adh Migr*. 2015;9(1-2):48-82. doi:10.4161/19336918.2014.987587.
12. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C: Its functions as an integrin ligand. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;65:165-8. doi:10.1016/j.biocel.2015.06.003.
13. Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol*. 2005;205(4):460-7. doi:10.1002/path.1730.
14. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K, Hara M, et al. The dynamic expression of tenascin-C and tenascin-X during early heart development in the mouse. *Differentiation*. 2003;71(4-5):291-8. doi:10.1046/j.1432-0436.2003.7104506.x.
15. Gonçalves IF, Acar E, Costantino S, et al. Epigenetic modulation of tenascin C in the heart: implications on myocardial ischemia, hypertrophy and metabolism. *J Hypertens*. 2019;37(9):1861-70. doi:10.1097/HJN.0000000000002097.



16. Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, et al. Tenascin-C at a glance. *J Cell Sci.* 2016;129(23):4321-7. doi:10.1242/jcs.190546.
17. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
18. Chiovaro F, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Transcriptional regulation of tenascin genes. *Cell Adh Migr.* 2015;9(1-2):34-47. doi:10.1080/19336918.2015.1008333.
19. Santer D, Nagel F, Gonçalves IF, et al. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2113-22. doi:10.1002/ehf2.12794.
20. Kimura T, Tajiri K, Sato A, et al. Tenascin-C accelerates adverse ventricular remodelling after myocardial infarction by modulating macrophage polarization. *Cardiovasc Res.* 2019;115(3):614-24. doi:10.1093/cvr/cvy244.
21. Nagel F, Santer D, Stojkovic S, et al. The impact of age on cardiac function and extracellular matrix component expression in adverse post-infarction remodeling in mice. *Exp Gerontol.* 2019;19:193-202. doi:10.1016/j.exger.2019.02.008.
22. Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49(5):261-8. doi:10.1097/FJC.0b013e3180333dfd4.
23. Shimojo N, Hashizume R, Kanayama K, et al. Tenascin-C may accelerate cardiac fibrosis by activating macrophages via the integrin  $\alpha\beta3$ /nuclear factor- $\kappa$ B/interleukin-6 axis. *Hypertension.* 2015;66(4):757-66. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06004.
24. Podesser BK, Kreibich M, Dzlic E, et al. Tenascin-C promotes chronic pressure overload-induced cardiac dysfunction, hypertrophy and myocardial fibrosis. *J Hypertens.* 2018;36(4):847-56. doi:10.1097/HJH.0000000000001628.
25. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in Heart Diseases-The Role of Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5828. doi:10.3390/ijms22115828.
26. Gellen B, Thorin-Trescases N, Thorin E, et al. SURDIAGENE Study group. Serum tenascin-C is independently associated with increased major adverse cardiovascular events and death in individuals with type 2 diabetes: a French prospective cohort. *Diabetologia.* 2020;63(5):915-23. doi:10.1007/s00125-020-05108-5.
27. Mehri H, Aslanabadi N, Nourazarian A, et al. Evaluation of the serum levels of Mannose binding lectin-2, tenascin-C, and total antioxidant capacity in patients with coronary artery disease. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(10):e23967. doi:10.1002/jcla.23967.
28. Vasanthi M, Adole PS, Pandit VR, et al. Assessment of serum tenascin-C and growth differentiation factor-15 among type 2 diabetes mellitus patients with and without acute coronary syndrome. *J Med Biochem.* 2020;39(4):460-6. doi:10.5937/jomb0-24662.
29. Sato A, Hiroe M, Akiyama D, et al. Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2012;18(6):480-6. doi:10.1016/j.cardfail.2012.02.009.
30. Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, et al. Serum tenascin-C levels as a prognostic biomarker of heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2012;59(2):209-14. doi:10.1016/j.jjcc.2011.11.008.
31. Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, et al. Plasma Tenascin-C: a prognostic biomarker in heart failure with preserved ejection fraction. *Biomarkers.* 2020;25(7):556-65. doi:10.1080/1354750X.2020.1810319.
32. Fujimoto N, Onishi K, Sato A, et al. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2009;15(10):898-905. doi:10.1016/j.cardfail.2009.06.443.
33. Szczurek W, Gąsior M, Skrzypek M, et al. Factors Associated with Ineffectiveness of Sildenafil Treatment in Patients with End-Stage Heart Failure and Elevated Pulmonary Vascular Resistance. *J Clin Med.* 2020;9(11):3539. doi:10.3390/jcm9113539.
34. Ozmen C, Deniz A, Deveci OS, et al. Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. *Clin Invest Med.* 2017;40(6):E219-E227. doi:10.25011/cim.v40i6.29122.
35. Shiomi Y, Yokokawa M, Uzui H, et al. Serum tenascin-C levels in atrium predict atrial structural remodeling processes in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):401-6. doi:10.1007/s10840-019-00670-4.
36. Sarli B, Topsakal R, Kaya EG, et al. Tenascin-C as predictor of left ventricular remodeling and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *J Investig Med.* 2013;61(4):728-32. doi:10.2310/JIM.0b013e3182880c11.
37. Rohm I, Grün K, Müller LM, et al. Increased Serum Levels of Fetal Tenascin-C Variants in Patients with Pulmonary Hypertension: Novel Biomarkers Reflecting Vascular Remodeling and Right Ventricular Dysfunction? *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2371. doi:10.3390/ijms18112371.
38. Gao W, Li J, Ni H, et al. Tenascin C: A Potential Biomarker for Predicting the Severity of Coronary Atherosclerosis. *J AtherosclerThromb.* 2019;26(1):31-8. doi:10.5551/jat.42887.
39. Liu Y, Zhong X, Shen J, et al. Elevated serum TC and LDL-C levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis study. *Brain Res.* 2020;1727:146554. doi:10.1016/j.brainres.2019.146554.
40. Nagel F, Schaefer A, Gonçalves I, et al. The expression and role of tenascin C in abdominal aortic aneurysm formation and progression. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(5):841-8. doi:10.1093/icvts/ivac018.
41. Song R, Xu N, Luo L, et al. Diagnostic Value of Aortic Dissection Risk Score, Coagulation Function, and Laboratory Indexes in Acute Aortic Dissection. *Biomed Res Int.* 2022;7447230. doi:10.1155/2022/7447230.
42. Bhattacharyya S, Wang W, Morales-Nebreda L, et al. Tenascin-C drives persistence of organ fibrosis. *Nat Commun.* 2016;7:11703. doi:10.1038/ncomms11703.
43. Fu H, Tian Y, Zhou L, et al. Tenascin-C Is a Major Component of the Fibrogenic Niche in Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(3):785-801. doi:10.1681/ASN.2016020165.
44. Gremlich S, Roth-Kleiner M, Equey L, et al. Tenascin-C inactivation impacts lung structure and function beyond lung development. *Sci Rep.* 2020;10(1):5118. doi:10.1038/s41598-020-61919-x.
45. Rahimmanesh I, Fatehi R, Khanahmad H. Identification of Significant Genes and Pathways Associated with Tenascin-C in Cancer Progression by Bioinformatics Analysis. *Adv Biomed Res.* 2022;11:17. doi:10.4103/abr.abr\_201\_20.
46. Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Role of tenascin-C in articular cartilage. *Mod Rheumatol.* 2018;28(2):215-20. doi:10.1080/14397595.2017.1349560.