

Гриценко О. В.¹, Чумакова Г. А.², Шевляков И. В.¹, Веселовская Н. Г.³

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС СЕРДЦА И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ФИБРОЗЕ МИОКАРДА

В настоящее время в патогенезе сердечной недостаточности большое внимание уделяется нейрогуморальным изменениям. В результате активации нейрогуморальных факторов запускаются процессы, приводящие к изменению состава внеклеточного матрикса и, соответственно, к формированию фиброза миокарда. В данной статье рассматривается ряд факторов, непосредственно участвующих в процессах развития фиброза миокарда.

Ключевые слова Фиброз; факторы роста; сердечная недостаточность

Для цитирования Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Shevlyakov I.V., Veselovskaya N.G. Extracellular matrix of the heart and its changes in myocardial fibrosis. *Kardiologiya*. 2020;60(6):107–112. [Russian: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Веселовская Н.Г. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда. *Кардиология*. 2020;60(6):107–112]

Автор для переписки Гриценко Олеся Валерьевна. E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru

Фиброз миокарда представляет собой сложный морфологический процесс, приводящий к нарушению процессов расслабления и сокращения миокарда. Молекулярные основы фиброза миокарда, роль в его формировании внеклеточного матрикса (ВМ) являются предметом пристального изучения в последние годы.

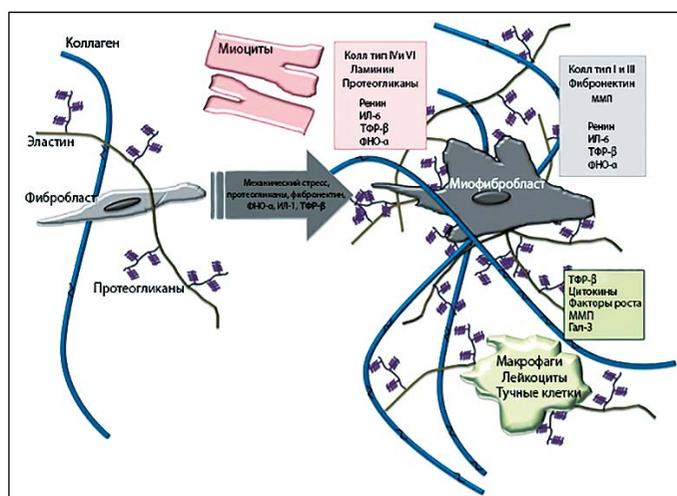
Ключевым механизмом развития сердечной недостаточности (СН) является ремоделирование сердца, которое включает в себя повреждение кардиомиоцитов и фиброз миокарда [1]. Под повреждением подразумевают некроз и апоптоз кардиомиоцитов [2]. Фиброз миокарда в последнее время привлекает все больше внимания [2]. Активация и накопление фибробластов занимают центральное место в развитии фиброза за счет увеличения выработки коллагена и других компонентов ВМ под воздействием различных факторов (альдостерона, ангиотензина II, провоспалительных цитокинов).

В физиологических условиях существует равновесие между синтезом и распадом коллагена, предотвращающее развитие фиброза в ВМ [3], при этом фибробласты секретируют внеклеточные проколлагенные цепи в интерстиции, которые собираются в фибриллы и сшиваются лизилоксидазой (рис. 1, слева, [4]). Несколько типов клеток участвуют в фиброзном ремоделировании сердца либо непосредственно путем продуцирования матриксных белков (фибробластов), либо косвенно путем секреции фиброгенных медиаторов (макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов и сосудистых клеток). При патологических состояниях (рис. 1, справа) происходят изменения в матриксной среде, приводящие к индукции высвобождения факторов роста и цитокинов, увеличению механического напряжения, что модулирует трансдифференци-

ровку фибробластов в миофибробласты. Более прочное сшивание коллагена приводит к увеличению жесткости миокарда при растяжении. Устойчивость к деградации матриксных металлопротеиназ (ММП) увеличивает прочность сшитого коллагена, что способствует разрастанию матрикса [4].

Любое изменение структуры ВМ означает нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза и деградации его белков. Деградация белков ВМ происходит при участии ММП. Они представляют собой группу родственных по структуре цинкзависимых эндопептидаз, участвующих в деградации базальной мембраны и ВМ. Они секретируются в неактивной форме в межклеточное

Рисунок 1. Схематическое представление биохимических и клеточных механизмов сердечного фиброза. Адаптировано из [4].



ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β, ФНО – фактор некроза опухоли-α.

Рисунок 2. Структура матричных металлопротеиназ. Адаптировано из [6]

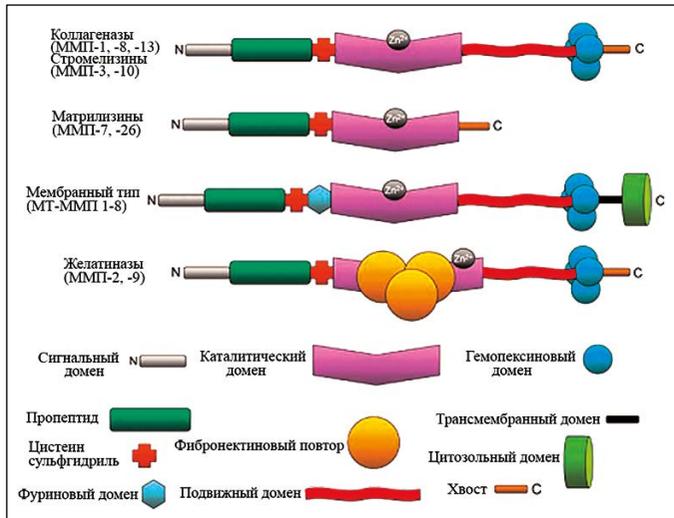
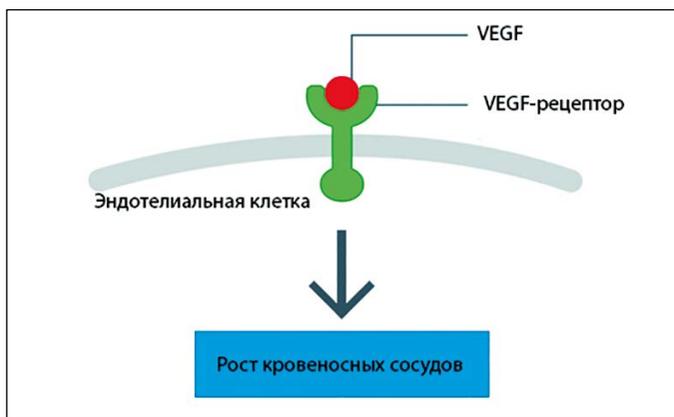


Рисунок 3. Индукция ангиогенеза путем активации VEGFR. Адаптировано из [21]



пространство, где активируются под действием других протеаз и принимают участие в тканевой перестройке. ММП – единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллы коллагена [3, 5]. В состав ММП входит 28 ферментов, которые делятся на пять подсемейств: коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13), стромализины (ММП-3, ММП-10), матрилизины (ММП-7, ММП-26) и желатиназы (ММП-2, ММП-9). К соединениям, образуемым эндотелиальными клетками, относятся коллагеназы, стромализины и желатиназы, секретирующиеся в физиологических условиях в межклеточное пространство и разрушающие фибриллярные коллагены, фибронектин и другие белки ВМ [3].

Молекулы всех ММП имеют несколько доменов, каждый из которых выполняет свои функции (рис. 2). ММП экспрессируются в мышечных клетках и фибробластах [7]. Содержание ММП в физиологических условиях регулируется содержанием специфических тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИММП), пред-

ставляющих собой небольшие белки, вступающие во взаимодействие с ММП в соотношении 1:1. Но ТИММП могут инактивироваться действием таких протеолитических ферментов, как трипсин, химотрипсин, эластаза нейтрофилов, благодаря чему значительно возрастает активность различных ММП [8]. Проведенные исследования показали, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в сыворотке крови нарушается нормальное соотношение ММП и ТИММП, приводящее к развитию фиброза [3, 9]. Провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, С-реактивный белок запускают синтез ММП [10]. В современной литературе все больше внимания в механизмах структурных изменений миокарда и сосудов сердца отводится ММП [10]. Они синтезируются в виде неактивных проферментов главным образом фибробластами, а также кардиомиоцитами и лейкоцитами, активируются путем расщепления их пропептида [11]. ММП секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях. ММП активно участвуют в процессах ремоделирования ВМ, разрушая такие его компоненты, как коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволяет считать эти ферменты эффекторами ремоделирования [12]. Так как ММП играют решающую роль в развитии фиброза, контролируя деградацию ВМ, считается, что они участвуют в формировании и прогрессировании СН [13].

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$). ТФР- $\beta 1$ считается первичным медиатором кардиоваскулярных эффектов ангиотензина II. Данные о роли ТФР- $\beta 1$ в ремоделировании миокарда вследствие развития реактивного фиброза получены в экспериментальных исследованиях, в которых показано, что длительное угнетение синтеза оксида азота приводит к повышению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента в сердечной мышце и к формированию миокардиального фиброза. Н. Tomita с соавт. провели экспериментальное исследование, в котором крысам перорально вводили ингибитор синтеза оксида азота. В результате повышался уровень матричной РНК ТФР- $\beta 1$ и протеинов ВМ в местах фиброза. Лечение этих крыс специфическим антагонистом к рецепторам 1-го типа ангиотензина II полностью предотвращало вызванное угнетением синтеза оксида азота повышение экспрессии генов ТФР- $\beta 1$ и протеинов ВМ с последующим предотвращением развития фиброза. Таким образом, была доказана роль ТФР- $\beta 1$ и ангиотензина II в формировании миокардиального фиброза [14]. В недавних исследованиях показано, что ТФР- $\beta 1$ представляет собой многофункциональный фактор роста пептидов с жизненно важной ролью в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, воспалении, ангиогенезе и заживлении ран [15]. ТФР- β приводит к фиброзу мио-

карда, активируя дифференцировку фибробластов в миофибробласты и ускоряя отложение ВМ. Более того, он может подавлять деградацию ВМ, ингибируя ММП и усиливая активность ТИММП [16]. В сердце присутствуют три изоформы ТФР- β , наиболее изученный и наиболее активный в миокарде – ТФР- β 1. [14]. Показано, что ТФР- β играет существенную роль в патогенезе ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и развитии СН [17]. ТФР- β был предложен в качестве возможной терапевтической мишени для предотвращения прогрессирования ремоделирования ЛЖ [18], но результаты были противоречивыми [11], поскольку полное удаление этого важнейшего фактора роста не может быть совершенно безвредно [14]. ТФР- β 1, активные формы кислорода, механическое растяжение, цитокины способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты [10]. ТФР- β 1 служит одним из основных профибротических цитокинов, который контролирует производство и состав ВМ [10]. Кроме того, ТФР- β оказывает плейотропный эффект на все типы клеток [17].

Васкулоэндотелиальный фактор роста А. В 1989 г. французским медиком Ferrara N. выделен сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), который играет ведущую роль в патологическом ангиогенезе при опухолевых заболеваниях и является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия [19]. На сегодняшний день VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин, который представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 26 аминокислот. VEGF обнаружен в яичниках человека, плаценте, почках, печени и мозге эмбриона, в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. Этот цитокин продуцируется различными типами клеток – макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками, остеобластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, мезангиальными клетками клубочков почек, тромбоцитами и кератиноцитами [19]. Существует VEGF, по крайней мере, в пяти изоформах, обладающих сходной биологической активностью, но существенно отличающихся по биологической доступности [20].

Белок VEGF-A является основным регулятором ангиогенеза и проницаемости сосудов [21]. На поверхности эндотелиальных клеток три рецептора для VEGF, являющихся типичными рецепторными тирозинкиназами. Рецептор VEGF первого типа (VEGFR1) – продукт гена *flt-1*, рецептор второго типа (VEGFR2) получил название KDR и является человеческим гомологом продукта мышинового гена *flk-1* и, наконец, рецептор третьего типа (VEGFR3) – продукт гена *flt-4*. Все рецепторы представляют собой трансмембранные гликопротеи-

ды с молекулярной массой 170–235 кДа. Для эффективного связывания VEGF с рецепторами необходимо его взаимодействие с гепарино-подобными компонентами внеклеточного матрикса [20].

У взрослых VEGF-A экспрессируется во всех васкуляризованных тканях (в значительной степени VEGF продуцируется активированными тромбоцитами [10]), что указывает на то, что для поддержания общего сосудистого гомеостаза необходимы низкие физиологические уровни VEGF. Однако в литературе недостаточно данных о роли VEGF в развитии эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, ишемии и нарушении свертывания крови. Тем не менее, было показано, что снижение уровня VEGF вызывает развитие тромбоэмболических осложнений, в том числе инфаркта миокарда (ИМ). Физиологические уровни VEGF поддерживают сосудистый гомеостаз и защиту, а более высокие уровни вызывают рост сосудов. Очень высокие уровни VEGF способствуют aberrантному росту сосудов со значительным отеком ткани [21]. Недавние результаты исследований показали, что VEGF-A играет важную роль в контроле функции жировой ткани и системного энергетического метаболизма посредством модуляции сосудистой сети жировой ткани [22]. Ожирение связано с ангиогенезом, ключевую роль в котором играет VEGF-A. С другой стороны, VEGF-C играет ключевую роль в лимфангиогенезе. Циркулирующие уровни VEGF-A, и VEGF-C повышаются в сыворотке у пациентов с ожирением [23]. Было показано, что уровень VEGF-A коррелирует с индексом массы тела и окружностью талии [24]. Признано, что развитие жировой ткани включает адипогенез и ангиогенез [23]. VEGF-A связывается с VEGFR1 и VEGFR2, последний из которых является наиболее важным рецептором, опосредующим ангиогенез (рис. 3) [21]. Адипогенный путь влияния VEGF-A на жировую ткань опосредуется через VEGF-рецептор-2. Сообщалось, что VEGF-A объясняет большую часть ангиогенной активности жировой ткани. Кроме того, введение антитела к VEGF-A ингибировало не только ангиогенез, но и адипогенез, что доказывает то, что ангиогенез необходим для адипогенеза при ожирении [23]. У взрослых VEGF-A экспрессируется во всех васкуляризованных тканях, что свидетельствует о том, что для поддержания общего сосудистого гомеостаза необходимы низкие физиологические уровни VEGF-A [25].

Способность VEGF активировать протеазы ВМ имеет три важных для стимуляции ангиогенеза последствия: облегчение дезинтеграции эндотелиальных клеток и их инвазия в базальный слой сосудов, генерация продуктов деградации ВМ, способствующих хемотаксису эндотелиальных клеток, а также активация и мобилизация находящиеся в ВМ факторов роста [20].

Информация, полученная о VEGF, показывает, что для сердечно-сосудистой системы данный фактор может быть, с одной стороны, сосудистым протектором, действуя через стимуляцию продукции оксида азота и простаглицлина, ингибируя пролиферацию гладкомышечных клеток, опосредуя антиапоптотический эффект, способствуя выживанию эндотелия и увеличивая его антитромботические и противовоспалительные свойства. С другой стороны, VEGF может быть в той же степени вредным фактором, индуцируя неоваскуляризацию атеросклеротической бляшки, что приводит к ее нестабильности. Направление действия VEGF зависит от многих факторов, в частности, от места действия, специфики заболевания или особенностей терапевтических вмешательств, а также от уровня экспрессии других цитокинов в ответ на патологический процесс [19].

Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников, содержащих C-терминальный пропептид из проколлагена I типа (procollagen I C-terminal propeptide, PICP) и N-терминальный пропептид из проколлагена III типа (procollagen III N-terminal propeptide, PIIINP). Основным источником коллагена в сердце являются активированные миофибробласты [26]. Уровень пропептидов коррелирует с темпами синтеза коллагена. Тем не менее полезность определения этих пептидов в качестве предикторов развития фиброза в предсердиях представляется спорным, так как ВМ является динамической структурой, который постоянно подвергается процессу структурного ремоделирования. В ряде исследований показано, что именно два циркулирующих коллагеновых пептида, а именно PICP и PIIINP, связаны с развитием фиброза в сердце [26]. Увеличение накопления коллагена в сердечном интерстиции является признаком сердечного фиброза. Синтез коллагена типа I и типа III заметно возрастает при ремоделировании сердца независимо от этиологии фиброза. При фиброзе сердца, развивающемся при артериальной гипертензии и ИМ, длительное время преобладает экспрессия коллагена I типа по сравнению с коллагеном III типа. Однако у пациентов с ишемической кардиомиопатией было снижено соотношение синтеза коллаген I/коллаген III, что указывает на то, что характер экспрессии различных изоформ коллагена в сердце может зависеть от этиологических факторов [27].

Данных о метаболизме коллагена, как основного белка ВМ, опубликовано на сегодняшний день немного. Синтез и деградацию коллагена типа I можно косвенно оценить с помощью циркулирующих биомаркеров PICP и C-терминального телопептида (CITP) соответственно [28]. PIIINP представляет собой продукт расщепления коллагена III, высвобождаемый в кровь [29]. Проколлагены I и III типов синтезируются и секретируют-

ся фибробластами и миофибробластами в виде тройной спирали проколлагена-предшественника, содержащей концевые пропептиды, отщепляющиеся специфически проколлаген-протеиназами. Освобожденные пропептиды могут быть обнаружены в крови. Если количество отщепляющихся от молекул коллагена пропептидов пропорционально количеству пропептидов, циркулирующих в крови, то такие пропептиды можно считать маркерами синтеза коллагена. Это справедливо в отношении PICP и N-терминального пропептида проколлагена I типа. C-терминальные пропептиды проколлагена III типа (PIICP) и PIIINP в процессе превращения в коллаген III типа отщепляются не полностью. Поэтому содержание произведенного PIICP и PIIINP в процессе синтеза коллагена III типа отличается от их количества, циркулирующего в крови, и, следовательно, их нельзя в полной мере считать маркерами синтеза коллагена [30]. В различных исследованиях показано, что высокие уровни CITP после ИМ являются факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и риска неблагоприятных вариантов постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Так, Eschaliер R с соавт. [31] при наблюдении пациентов после ИМ выявили, что пациенты с отношением PIIINP/CITP <1 через 1 месяц после ИМ имели высокие риски смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу декомпенсации СН. Также у таких пациентов регистрировались неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ после ИМ. В исследовании EPHEMUS (Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [32] обнаружено, что исходно высокие уровни CITP и натрийуретического мозгового пептида ассоциируются с более высоким риском неблагоприятных событий (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, случаи госпитализации по поводу обострения СН).

Белок ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина (ИЛ) – 1 и состоит из 2 изоформ, трансмембранного белка (ST2L) и растворимой циркулирующей формы (sST2), в которой отсутствуют внутриклеточные и трансмембранные домены. ST2 – это пептид, который секретируется кардиомиоцитами и сердечными фибробластами в результате какого-либо механического воздействия и таким образом рассматривается, как биомаркер фиброза миокарда, растяжения сердца и ремоделирования ЛЖ [33, 34]. Лигандом для обеих изоформ ST2 является цитокин ИЛ-33 [35]. В экспериментальных исследованиях было показано, что взаимодействие ИЛ-33 и ST2L оказывает кардиопротекторное действие, предупреждая развитие фиброза миокарда, гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов. Этот защитный эффект осуществляется исключительно через рецептор ST2L, а не через растворимую форму. Комплекс

ИЛ-33/ST2L активирует митоген-активированную протеинкиназу и несколько биохимических путей, конечная стадия которых представляет собой активацию ингибитора ядерного фактора-κB (NF-κB) киназного комплекса, что делает NF-κB активным и способным оказывать провоспалительные эффекты. В свою очередь, растворимая форма sST2, конкурируя с ST2L, активно связывается с ИЛ-33, действуя как приманка для интерлейкина, и блокирует систему ИЛ-33/ST2L. Таким образом, взаимодействие sST2 с ИЛ-33 способно снизить активацию NF-κB, что уменьшит воспалительную реакцию [36]. В 2007 году в исследовании Sanada с соавт. [37] впервые было подтверждено, что ИЛ-33 предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, уменьшает размер зоны инфаркта, степень фиброза и апоптоза путем индукции антиапоптотических белков после ишемии-реперфузии у крыс, улучшает функцию сердца и выживаемость после ИМ [37]. ИЛ-33 коррелировал с кинетикой экспрессии антиапоптотического гена В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), что согласуется с его антиапоптотической ролью [38]. После этого многочисленные экспериментальные исследования также показали, что ИЛ-33 уменьшает фиброз сердца, вызванный повышенной сердечно-сосудистой нагрузкой, доказывая, что ИЛ-33 напрямую ингибирует профиброзную активность сердечных фибробластов [39]. Следует отметить, что вышеупомянутые преимущества ИЛ-33 отсутствовали у мышей с удаленным геном ST2, поэтому эти данные указывают на то, что ИЛ-33 выполняет свою кардиопротективную роль только посредством передачи сигналов рецептора ST2. Напротив, sST2 нивелирует кардиопротективные эффекты ИЛ-33, изолируя его доступность для связывания с трансмембранным рецептором ST2L.

Таким образом, sST2 можно рассматривать, как маркер фиброза миокарда и прогрессирования СН. Кроме того, фибробласты сердца и кардиомиоциты экспрессируют ИЛ-33 и sST2, уровни которых повышаются в ответ на стресс миокарда. Это подтверждается тем, что высокая концентрация sST2 неоднократно обнаруживалась у пациентов с острым ИМ и острой СН и коррелировала с величиной инфаркта, степенью сердечной дисфункции, гемодинамическими нарушениями и нейрогормональными нарушениями [38]. На основании вышеизложенного считается, что sST2 является биомаркером неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а ИЛ-33 демонстрирует кардиопротективное, антигипертрофическое и антифиброзное действия на кардиомиоциты.

Итак, морфологической основой фиброза миокарда являются нарушения структуры внеклеточного матрикса под влиянием различных нейрогуморальных изменений. Изучение факторов, влияющих на развитие и прогрессирование фиброза миокарда, является крайне важным для понимания механизмов развития СН, особенно диастолической. Изучение данных механизмов и возможности их коррекции может позволить повысить эффективность современных стратегий лечения различных морфологических и клинических вариантов СН. Необходимо изучение новых биомаркеров СН, обладающих наибольшей прогностической ценностью, что особенно важно для диагностики СН, особенно диастолической, на более ранних стадиях.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.07.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *The Lancet*. 2014;383(9932):1933–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0
2. Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:238. DOI: 10.3389/fphys.2017.00238
3. Shishkova V.N. Mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance: focus on atherothrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;9:72–8. [Russian: Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно – сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;9:72–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-72-78
4. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do Q, Firat H, McDonald K et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):177–91. DOI: 10.1002/ejhf.696
5. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biology*. 2018;68–69:490–506. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.013
6. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes relevance to Incidence of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):283–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.029
7. Lakomkin S.V., Skvortsov A.A., Goryunova T.V., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Galectin 3 - a New Biomarker for Diagnostics and Outcome of Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2012;52(3):45–52. [Russian: Лакомкин С.В., Скворцов А.А., Горюнова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Галактин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2012;52(3):45-52]
8. Astashkin E.I., Glezer M.G. Cardiac lipotoxic effects of obesity. *Arterial Hypertension*. 2009;15(3):335–41. [Russian: Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):335-41]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-335-341
9. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010;1801(3):311–9. DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.09.023
10. Drapkina O.M., Chernova E.M. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):96–101. [Russian:

- Драпкина О.М. Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):96-101]
11. Lucas JA, Zhang Y, Li P, Gong K, Miller AP, Hassan E et al. Inhibition of transforming growth factor- β signaling induces left ventricular dilation and dysfunction in the pressure-overloaded heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;298(2):H424–32. DOI: 10.1152/ajpheart.00529.2009
 12. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(3):991S-997S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788E
 13. Belaya N.V. Myocardium remodeling mechanisms in arterial hypertension. *International Medical Journal*. 2006;2:15–8. [Russian: Белая Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал*. 2006;2:15-8]
 14. Tomita H, Egashira K, Ohara Y, Takemoto M, Koyanagi M, Kato M et al. Early Induction of Transforming Growth Factor- β via Angiotensin II Type 1 Receptors Contributes to Cardiac Fibrosis Induced by Long-term Blockade of Nitric Oxide Synthesis in Rats. *Hypertension*. 1998;32(2):273–9. DOI: 10.1161/01.HYP.32.2.273
 15. Khan SA, Dong H, Joyce J, Sasaki T, Chu M-L, Tsuda T. Fibulin-2 is essential for angiotensin II-induced myocardial fibrosis mediated by transforming growth factor (TGF)- β . *Laboratory Investigation*. 2016;96(7):773–83. DOI: 10.1038/labinvest.2016.52
 16. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(2):173–85. DOI: 10.1007/s10741-012-9365-4
 17. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;51(4):600–6. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.033
 18. Tan SM, Zhang Y, Connelly KA, Gilbert RE, Kelly DJ. Targeted inhibition of activin receptor-like kinase 5 signaling attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;298(5):H1415–25. DOI: 10.1152/ajpheart.01048.2009
 19. Gavrilenko T.I., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2011;4:87–95. [Russian: Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Украинский кардиологический журнал*. 2011;4:87-95]
 20. Gershteyn E.S., Kushlinskiy D.N., Tereshkina I.V., Ermilova V.D., Ovchinnikova L.K., Galdava D.E. et al. Vascular Endothelial Growth Factor and the Tumors of Female Reproductive System. Part I. *Breast Cancer. Gynecologic Oncology*. 2015;1:34–41. [Russian: Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Терешкина И.В., Ермилова В.Д., Овчинникова Л.К., Галдава Д.Э. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Часть 1. Рак молочной железы. *Онкогинекология*. 2015;1:34-41]
 21. Merentie M, Rissanen R, Lottonen-Raikaslehto L, Huusko J, Gurszler E, Turunen MP et al. Doxycycline modulates VEGF-A expression: Failure of doxycycline-inducible lentivirus shRNA vector to knockdown VEGF-A expression in transgenic mice. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190981. DOI: 10.1371/journal.pone.0190981
 22. Park J, Kim M, Sun K, An YA, Gu X, Scherer PE. VEGF-A-Expressing Adipose Tissue Shows Rapid Beiging and Enhanced Survival After Transplantation and Confers IL-4-Independent Metabolic Improvements. *Diabetes*. 2017;66(6):1479–90. DOI: 10.2337/db16-1081
 23. Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K et al. Distinct Characteristics of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-A and C Levels in Human Subjects. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e29351. DOI: 10.1371/journal.pone.0029351
 24. Loebig M, Klement J, Schmoller A, Betz S, Heuck N, Schweiger U et al. Evidence for a Relationship between VEGF and BMI Independent of Insulin Sensitivity by Glucose Clamp Procedure in a Homogenous Group Healthy Young Men. *PLoS ONE*. 2010;5(9):e12610. DOI: 10.1371/journal.pone.0012610
 25. Ylä-Herttua S, Baker AH. Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present and Future. *Molecular Therapy*. 2017;25(5):1095–106. DOI: 10.1016/j.jymthe.2017.03.027
 26. Baues M, Dasgupta A, Ehling J, Prakash J, Boor P, Tacke F et al. Fibrosis imaging: Current concepts and future directions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;121:9–26. DOI: 10.1016/j.addr.2017.10.013
 27. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):549–74. DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6
 28. Löfsjögård J, Kahan T, Díez J, López B, González A, Ravassa S et al. Usefulness of Collagen Carboxy-Terminal Propeptide and Telopeptide to Predict Disturbances of Long-Term Mortality in Patients ≥ 60 Years With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(12):2042–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.036
 29. Madahar P, Duprez DA, Podolanczuk AJ, Bernstein EJ, Kawut SM, Raghu G et al. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Respiratory Medicine*. 2018;140:108–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.001
 30. Ratsina E.V., Govorin A.V., Sokolova N.A., Fetisova N.V. Dynamics of collagen synthesis and degradation biomarkers in acute transmural anterior myocardial infarction complicated by an aneurysm. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;130(7):23–6. [Russian: Рацина Е.В., Говорин А.В., Соколова Н.А., Фетисова Н.В. Динамика биомаркеров синтеза и деградации коллагена при остром трансмуральном переднем инфаркте миокарда, осложненном аневризмой. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;130(7):23-6]
 31. Eschaliere R, Fertin M, Fay R, Bauters C, Zannad F, Pinet F et al. Extracellular Matrix Turnover Biomarkers Predict Long-Term Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Insights From the REVE-2 Study. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1199–205. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000403
 32. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuée J, Ketelslegers JM et al. Extracellular Cardiac Matrix Biomarkers in Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure: Insights From the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*. 2009;119(18):2471–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.809194
 33. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure: Newer biomarkers in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(6):559–69. DOI: 10.1002/ejhf.273
 34. Lupu S, Agoston-Coldea L. Soluble ST2 in Ventricular Dysfunction. In: *Advances in Clinical Chemistry*. - Elsevier;2015. - P.139-159. [ISBN: 978-0-12-802265-8; DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.005].
 35. Shah RV, Januzzi JL. Soluble ST2 and Galectin-3 in Heart Failure. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2014;34(1):87–97. DOI: 10.1016/j.cll.2013.11.009
 36. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Uchashova E.G., Kuzmina A.A., Karetnikova V.N. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: the present and prospects. *Treating doctor*. 2017;11:65–71. [Russian: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Каретникова В.Н. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. *Лечащий врач*. 2017;11:65-71]
 37. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
 38. Kotsiou OS, Gourgoulanis KL, Zargiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2432. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02432
 39. Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López M del C, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Santarelli G et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(7):643–51. DOI: 10.1111/eci.12282